

Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. et phil. II Michael Hottiger

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Dr. med. vet. Katja Nuss, Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

**Femoroacetabuläres Impingement im Schafmodell:
Intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure als Präventivmassnahme
gegen fortschreitende Coxarthrose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Alina Steigerwald

Tierärztin
aus Ebersberg, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Referent

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Korreferentin

2018

Institut für Molekulare Mechanismen bei Krankheiten
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. et phil. II Michael Hottiger

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)
Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS

Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von
Dr. med. vet. Katja Nuss, Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

**Femoroacetabuläres Impingement im Schafmodell:
Intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure als Präventivmassnahme
gegen fortschreitende Coxarthrose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Alina Steigerwald

Tierärztin
aus Ebersberg, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Referent

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Korreferentin

In Dankbarkeit
den Schafen

Zusammenfassung	1
Summary.....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Zielsetzung der Arbeit	3
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Aufbau des Hüftgelenks.....	3
2.1.1 Das menschliche Hüftgelenk	3
2.1.2 Das Hüftgelenk des Schafs	6
2.1.3 Gelenkknorpel.....	9
2.1.4 Labrum acetabuli	12
2.2 Femoroacetabuläres Impingement (FAI) - Beschreibung und Einteilung des Krankheitsbildes	14
2.2.1 Pincer-Impingement.....	15
2.2.2 Cam-Impingement	15
2.3 Symptomatik des FAI	16
2.4 Diagnostik des FAI	17
2.4.1 Klinische Untersuchung.....	17
2.4.2 Röntgen.....	18
2.4.3 Computertomographie	21
2.4.4 Magnetresonanztomographie.....	22
2.5 Therapiemöglichkeiten des FAI.....	27
2.5.1 Konservative Therapie	28
2.5.2 Chirurgische Therapie.....	28
2.6 FAI beim Schaf.....	29
2.6.1 Vorstudien.....	29
2.6.2 Auswahl des Modells.....	30
2.6.3 Induktion des FAI im Schafmodell.....	31
2.6.4 Ähnlichkeiten mit dem humanen Cam-Impingement.....	33
2.7 Osteoarthrose bei FAI.....	36
2.8 Intraartikuläre Hyaluronsäure als Massnahme	39
3 Fragestellung und Hypothese.....	44

3.1	Fragestellung	44
3.2	Hypothesen.....	44
3.3	Variable	44
<hr/>		
4	Material und Methoden	44
4.1	Aufbau der Hauptstudie	44
4.2	Versuchstiere.....	46
4.3	Operation.....	47
4.3.1	Präoperatives Management	47
4.3.2	Anästhesie	47
4.3.3	Bildgebung	49
4.3.4	Chirurgischer Eingriff	51
4.3.5	Postoperatives Management.....	55
4.4	Euthanasie und postmortale Untersuchungen	57
4.4.1	Euthanasie	57
4.4.2	Postmortale Untersuchungen.....	58
4.5	Auswertung	60
4.5.1	Makroskopische Auswertung.....	60
4.5.2	Auswertung der Röntgenbilder und CTs.....	63
4.5.3	Auswertung der Magnetresonanztomographie.....	65
4.5.4	Statistik.....	65
<hr/>		
5	Resultate.....	66
5.1	Versuchstiere.....	66
5.2	Operation und perioperative Bildgebung	67
5.3	Euthanasie und postmortale Bildgebung.....	68
5.4	Hypothese 1: Makroskopische Befunde.....	69
5.4.1	Erste makroskopische Betrachtung	69
5.4.2	Berner Bewertungsskala.....	73
5.5	Hypothese 2: MRT-Befunde (dGEMRIC).....	91
5.6	Hypothese 3: Röntgenologische Befunde	96
<hr/>		
6	Diskussion	104
6.1	Ziel der Arbeit.....	104
6.2	Versuchstiere.....	105

6.3	Makroskopische Untersuchung des Gelenkknorpels.....	106
6.4	dGEMRIC – MRT Resultate	112
6.5	Röntgenbilder Resultate.....	115
6.6	Schlussfolgerung und Perspektiven.....	119
<hr/>		
7	Literaturverzeichnis	121
8	Abkürzungsverzeichnis.....	130
9	Anhang.....	131
9.1	Abbildungen.....	131
9.1.1	Fotografische Dokumentation der FAI-Induktion	131
9.1.2	Fotos der Hüftgelenke nach Euthanasie.....	140
9.2	Tabellen und statistische Grafiken.....	149
9.2.1	Tabellen zur Auswertung der makroskopischen Untersuchung – Werte der einzelnen Tiere.....	149
9.2.2	Auswertung Makroskopie - Korrelationen	154
9.2.3	Auswertung MRT - dGEMRIC	156
<hr/>		
	Danksagung	
	Lebenslauf.....	

Zusammenfassung

Das Femoroacetabuläre Impingement (FAI) ist eine degenerative Hüfterkrankung beim Menschen, die über repetitives Anschlagen zwischen Femur und Acetabulum Schäden an chondrolabralen Strukturen induziert. Ziel der Therapie ist es, der Entstehung von Coxarthrose vorzubeugen. Wegen ihrer postulierten Funktion als Schmiermittel, Entzündungshemmer und Chondroprotektor wird Hyaluronsäure (HA) bei Arthrose intraartikulär injiziert. Aktuell gibt es keine Studien, die die Wirksamkeit der HA unter kontrollierten Bedingungen gegen objektive Arthroseparameter beim FAI verglichen haben. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte kontrollierte komparative Studie untersuchte in einem etablierten FAI-Schaf-Modell unter definierten Bedingungen und objektiven Beurteilungsparametern den Effekt von HA im Vergleich zu NaCl bezogen auf makroskopische Gelenkschäden, biochemische Knorpelzusammensetzung im MRT, sowie röntgenologische Arthrosezeichen. Die nach Ablauf der Studiendauer betrachtete Makroskopie zeigte keinen Unterschied im Auftreten von chondolabralen Schäden zwischen beiden Gruppen. Hingegen wiesen niedrigere dGEMRIC-Werte im MRT für die HA-Gruppe auf eine schlechtere biochemische Knorpelqualität hin. Das Röntgen war weniger sensitiv als Makroskopie und MRT, da keine Arthrosezeichen auf den angefertigten Bildern zu erkennen waren. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass HA keine signifikante Verbesserung auf die Entstehung früharthrotischer Läsionen im Tiermodell zum FAI bewirkt.

Summary

Femoroacetabular impingement is considered to be the main pathomechanism leading to so-called ‘primary’ osteoarthritis. Through a repetitive osseous abutment between the proximal femur and the acetabulum, early chondro-labral damage is induced and will proceed – left untreated – to end-stage osteoarthritis of the hip. A potential pharmaceutical adjunct to this surgical therapy, hyaluronic acid (HA) is frequently injected in arthritic joints. It has been assumed that HA has an anti-inflammatory and chondroprotective effect. However, at the moment there are no controlled studies that show the effectiveness of HA through objective parameters in the hip joint. The goal of this controlled, experimental study was to compare the effect of HA versus NaCl injection on prevalence of macroscopic- and biochemical joint degeneration as assessed on MRI using the dGEMRIC technique in an established ovine, FAI model. X-rays were also analyzed on early signs of arthrosis. At the time of sacrifice we did not find a difference in prevalence of chondro-labral lesions between the HA and the NaCl groups. Conversely, we found lower dGEMRIC values indicating biochemical cartilage degeneration among the sheep treated with HA. Radiographs were not sensitive to visualize the induced early arthritic changes and showed no classic signs of joint degeneration in neither of the two groups. We concluded that the use of HA does not affect the development of early joint degeneration in this ovine FAI model.

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Studie war es, ein Femoroacetabuläres Impingement im Schafmodell zu induzieren, um an diesem zu prüfen, ob der Einsatz eines Hyaluronsäurepräparates die Ausprägung der Impingement-bedingten Coxarthrose verringern oder verlangsamen kann. Dafür wurde durch eine Keilosteotomie chirurgisch ein Impingement bei den Versuchstieren hergestellt. Nach der Osteosynthese wurde einmalig bei 6 Schafen ein Milliliter eines Hyaluronsäure-Sorbitol-Präparates (Synolis VA, NaHa20mg/ml, Sorbitol 40mg/ml, APTISSEN S.A., Plan-Les-Ouates, Schweiz) als Testsubstanz und bei 6 Tieren ein Milliliter 0.9% NaCl als Kontrolle intraoperativ ins Gelenk injiziert.

100 Tage nach der Operation wurden die Tiere euthanasiert, ex-vivo Röntgenbilder, und CT- und MRT-Untersuchungen von den Schafhöften durchgeführt. Anschliessend wurden alle gelenkbeteiligten Strukturen einer makroskopischen Beurteilung unterzogen. So sollte festgestellt werden, ob radiologisch und/oder makroskopisch ein Unterschied in der Ausprägung der degenerativen Prozesse zwischen den behandelten und den nicht-behandelten Tieren sichtbar ist. Für weiterführende Untersuchungen wurden ausserdem Gewebematerial für histologische Präparate und biochemische Analysen gewonnen, die jedoch nicht Teil dieser Arbeit sind und deshalb im Folgenden nur kurz erwähnt werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Aufbau des Hüftgelenks

2.1.1 Das menschliche Hüftgelenk

Im Hüftgelenk artikuliert der Femurkopf mit dem Acetabulum in Form eines Kugelgelenkes, das mit drei Freiheitsgraden über eine hohe Beweglichkeit verfügt. Die Hüftpfanne ist so tief, dass sie physiologischerweise den Femurkopf bis über seinen Maximaldurchmesser umschliesst. Diese Gelenkform nennt man Enarthrosis [1].

Am Aufbau des Acetabulums (Abb. 2.1.1.1) sind drei Anteile des Os Coxae beteiligt:

- Os ilium (Darmbein), kranialer Anteil
- Os ischii (Sitzbein), dorsal/kaudal
- Os pubis (Schambein), ventral/kaudal

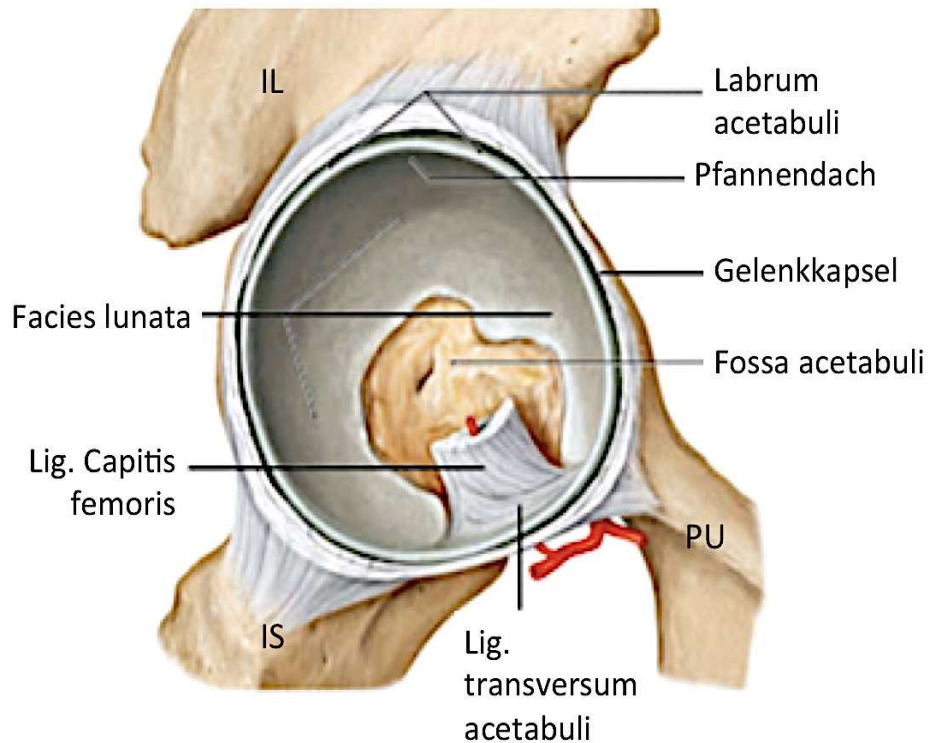


Abb. 2.1.1.1: Rechtes Acetabulum (Mensch) nach Entfernen des Femurkopfes. IL = Os ilium, IS = Os ischii, PU = Os pubis (Aus:[1]).

Die sogenannte Facies lunata, stellt ca. $\frac{3}{4}$ der Auskleidung des Acetabulums dar und ist Knorpel ausgekleidet. $\frac{1}{4}$ wird von der knöchernen Fossa acetabuli dargestellt. Das Acetabulum wird durch eine faserknorpelige Gelenksslippe, das Labrum acetabuli, ergänzt. Das Labrum ist zirkulär am knöchernen Pfannenrand, Limbus acetabuli, befestigt. Nach distal geht es in das Ligamentum (Lig.) transversum über. Das Lig. transversum acetabuli entspringt mit mehreren Anteilen vom Os pubis und Os ischii und besteht typischerweise aus 2-3 Bündeln, welche in der Fovea capitis femoris inserieren [1].

Der Oberschenkelknochen (Abb. 2.1.1.2) stellt den längsten Knochen im menschlichen Körper dar und ist in mehrere Anteile gegliedert:

- Caput femoris (Kopf) medial auf Schenkelhals
- Collum femoris (Hals)
- Corpus femoris (Schaft) ventral gebogen
- Condyli femoris (Kondylen) distales Ende des Knochens

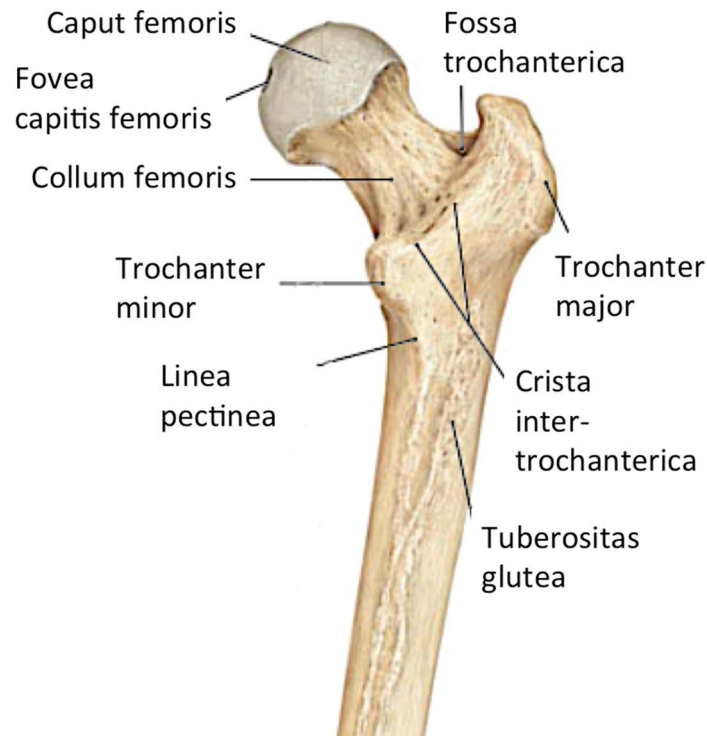


Abb. 2.1.1.2: Proximaler Anteil des rechten Femurs (Mensch) mit einem Teil des Femurschaftes, dorsale Ansicht (Aus: [1]).

Der Kopf des Femurs ist an seiner Artikulationsfläche bis auf die Fovea capitis femoris mit Knorpelgewebe bedeckt.

Wichtige Knochenpunkte sind unter anderem der Trochanter major, der lateral am Übergang vom Femurhals zum –schaft sitzt, sowie der mediodorsal liegende Trochanter minor. Beide Knochenpunkte dienen als Muskelansatzpunkte, die dorsal durch die Crista intertrochanterica und ventral durch die Linea intertrochanterica verbunden werden [1].

Die Kapsel des Hüftgelenks reicht proximal vom äusseren Rand des Labrum acetabuli bis distal an die Linea intertrochanterica und schliesst den grössten Teil des Schenkelhalses in die Gelenkhöhle ein. Die Kapsel besteht aus drei Anteilen, den Ligg. ischiofemorales, iliofemorales und pubofemorales [2]. Der intraartikuläre Anteil des Collum femoris ist nahezu komplett mit Synovialmembran überzogen [1].

Das Ligamentum capitis ossis femoris, das von der Fovea capitis femoris zur Fossa acetabuli zieht führt ein Blutgefäss, das für die Blutgefässversorgung des Femurkopfes nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die hauptsächliche Versorgung erfolgt durch die A. (Arteria) circumflexa femoris medialis [3].

Die A. circumflexa profunda entspringt aus der A. profunda femoris, zieht dann medial um den Schaft des Femurs und findet sich dann superolateral in den retinakulären Gefässen des Femurkopfes wieder (Abb. 2.1.1.3) [3, 4].

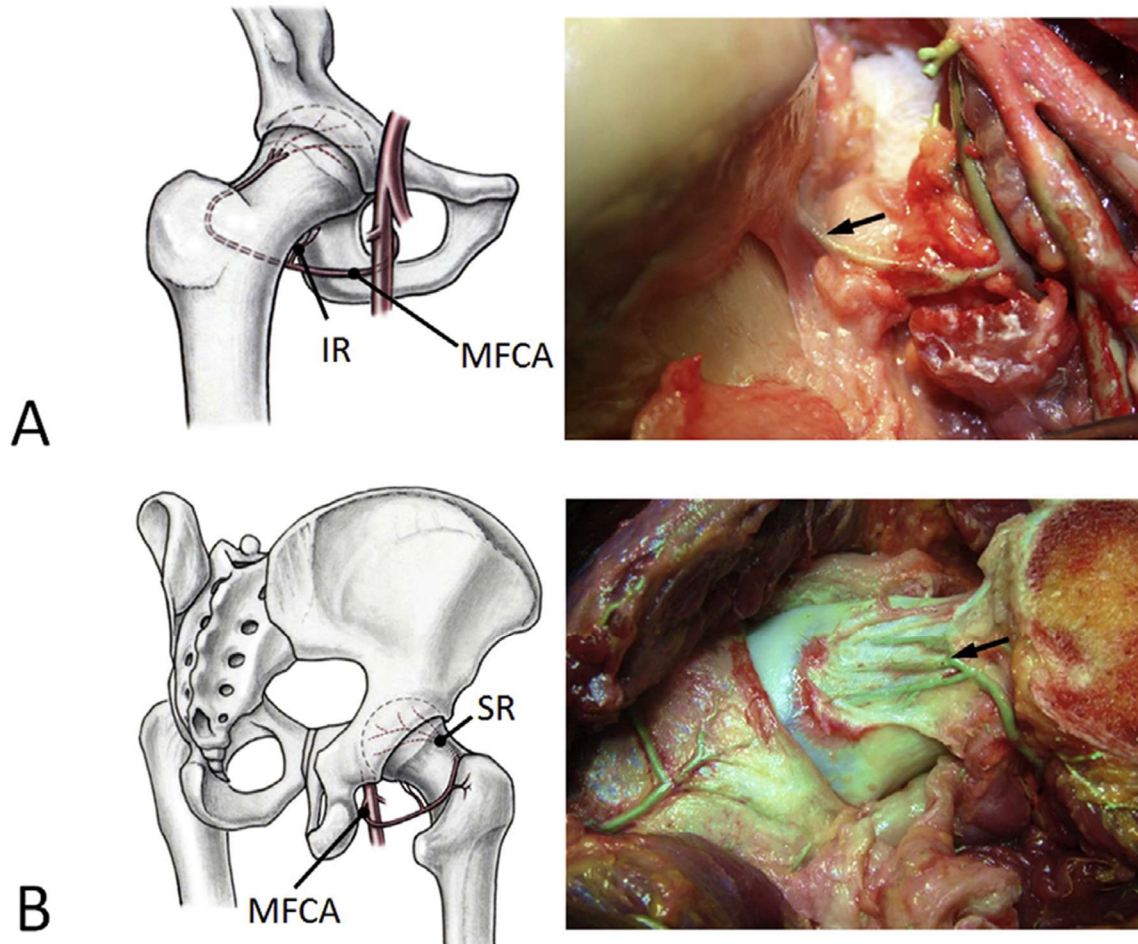


Abb. 2.1.1.3: Blutgefäßversorgung des humanen Femurkopfes. Links Zeichnungen, rechts Kadaver mit Injektion von farbigem Silikon. Zwei retinakuläre Gefässe der Arteria circumflexa femoris medialis (MFCA) versorgen die Epiphyse. A: Das inferiore Retinakulum (IR) verläuft innerhalb des Weitbrecht Ligaments (Pfeil). B: Das superiore Retinakulum (SR) tritt oberhalb am Übergang zwischen Knorpel und Knochen in die femorale Epiphyse ein (Aus: [5]).

2.1.2 Das Hüftgelenk des Schafs

Das halbkugelige Acetabulum (Abb. 2.1.2.1) öffnet sich beim Schaf schrägsagittal und ist in Form und Bandapparat dem mit ihm artikulierenden Femurkopf angepasst. Auch beim Schaf sind alle drei Beckenknochen (Os ilium, Os ischii und Os pubis) an der Bildung der Hüftpfanne beteiligt. Die Facies lunata ist hufeisenförmig ausgezogen und mit hyalinem Knorpel bedeckt, während die Fossa acetabuli die Bandgrube des Ligamentum capitis femoris darstellt. Das Labrum acetabuli stellt eine faserknorpelige

Überhöhung des Pfannenrandes dar und ist nur an der Stelle der Incisura acetabuli unterbrochen. Die Incisura wird vom Lig. transversum acetabuli überbrückt [6].

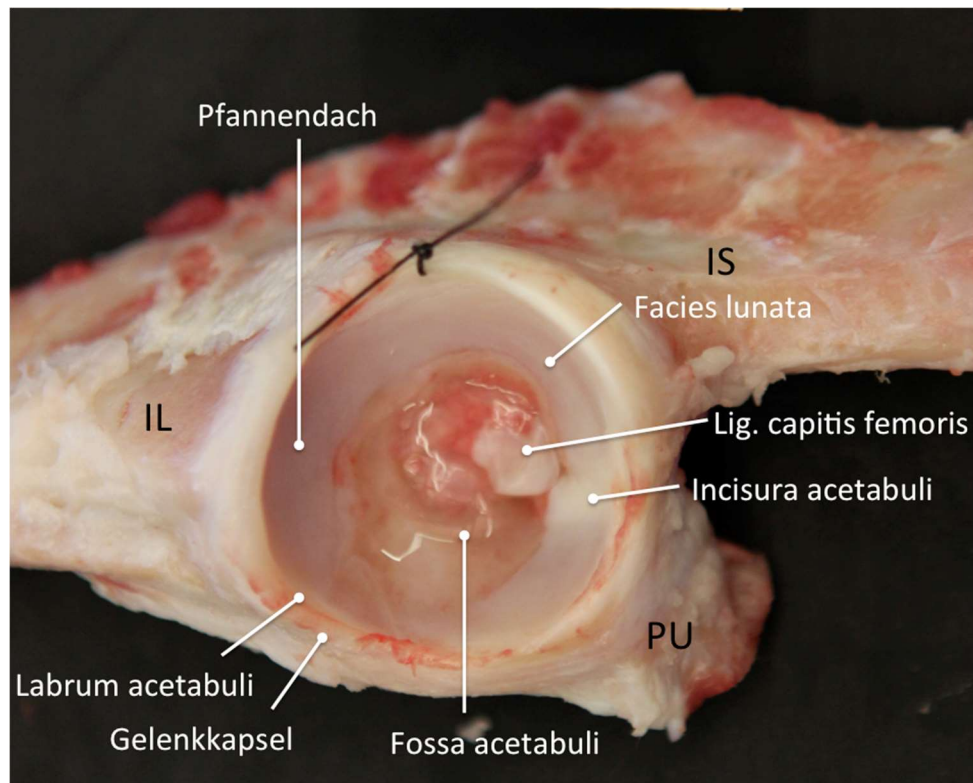


Abb. 2.1.2.1: Linkes Acetabulum (Schaf). Ansicht von lateral nach Entfernen des Femurs. IL = Os ilium, IS = Os ischii, PU = Os pubis

Das Corpus femoris beim Schaf ist leicht nach kranial gebogen. Ausserdem besitzt der ovine Femur einen sehr ausgeprägten Femurhals, der den Schaft und das mit dem Acetabulum artikulierende Caput femoris verbindet. Der Femurkopf (Abb. 2.1.2.2) ist nach lateral walzenförmig ausgezogen, wodurch die Beweglichkeit des Schaf-Hüftgelenks auf Beugung und Streckung beschränkt ist. Adduktion und Abduktion sind, anders als beim Menschen, nahezu nicht möglich. An der Spitze des Oberschenkelkopfes befindet sich die flache Fovea capitis, in der das Ligamentum capitis femoris inseriert. Der sagittal gestellte Trochanter major überragt den Femurkopf wenig und geht medial in die Fossa trochanterica über. Ein weiterer Muskelansatzpunkt findet sich mit dem Trochanter minor am kaudomedialen Rand des Oberschenkelknochens. Am distalen Ende des Femurs finden sich so wie beim Menschen zwei Rollkämme, die mit Tibia und Patella das Kniegelenk bilden [6].

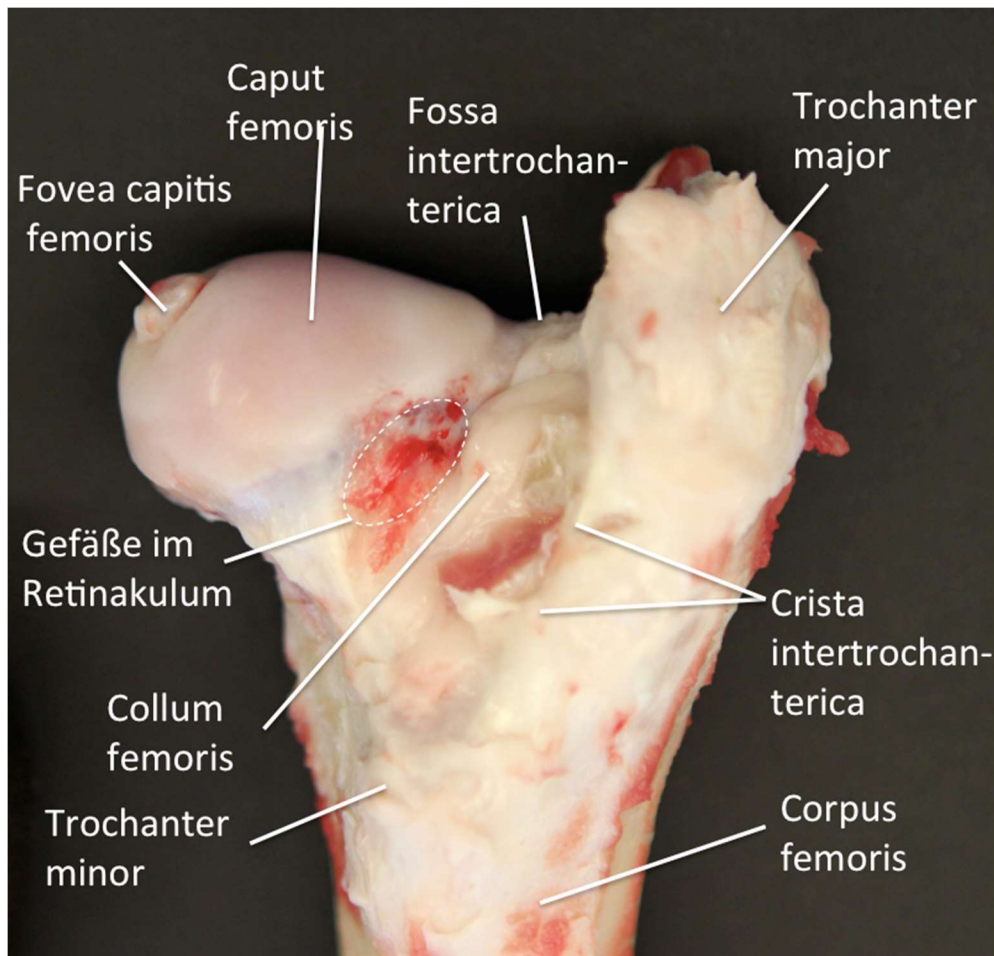


Abb. 2.1.2.2: Rechtes Femur (Schaf). Ansicht von kaudal.

Die Blutversorgung des Femurkopfes beim Schaf unterscheidet sich von der des Menschen. Während beim Menschen die retinakulären Blutgefäße genau dort verlaufen, wo das Schaf-Femur seine charakteristische Asphärizität zeigt, ist eben diese Stelle beim Schaf frei von Gefäßen. Der Femurkopf wird von den kranial gelegenen retinakulären Arterien aus der A. circumflexa femoris lateralis sowie von den kaudal gelegenen Arterien aus der Arteria circumflexa femoris medialis versorgt (Abb. 2.1.2.3) [5].

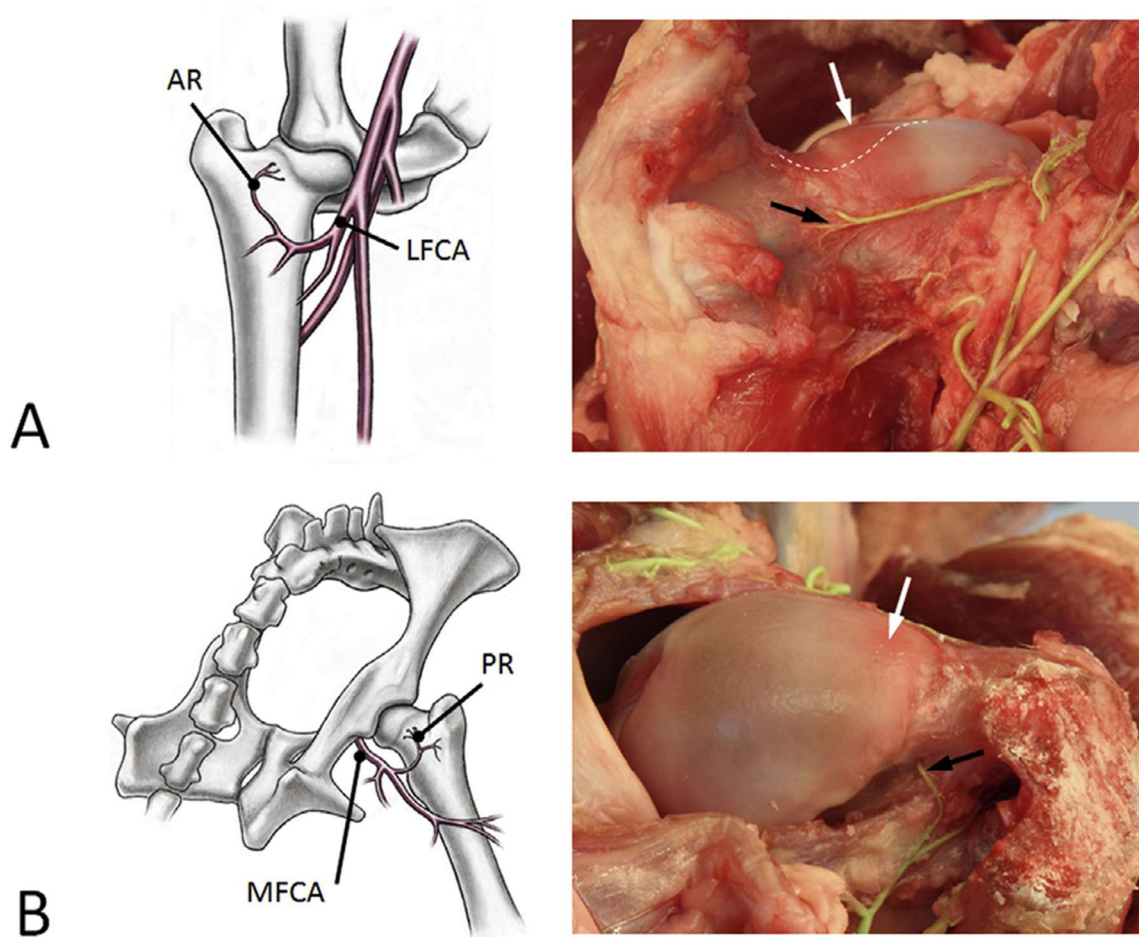


Abb. 2.1.2.3: Die Blutversorgung des ovinen Femurkopfes von kranial (A) und kaudal (B). Links Zeichnungen, rechts oviner Kadaver mit Injektion von farbigem Silikon. A: Von kranial versorgt das anteriore Retinakulargefäss (AR), entspringend aus der lateralen A. circumflexa femoris (LFCA), den Femurkopf. Weisses Pfeil und gestrichelte Linie: Gefässfreie Zone, Bereich der Offset-Korrektur. Schwarzer Pfeil: Das anteriore Retinakulargefäss tritt in die vordere Epiphyse ein. B: Das posteriore Retinakulargefäss (PR), abzweigend aus der medialen Arteria circumflexa femoris (MFCA), versorgt den Femurkopf. Weisses Pfeil: Keine Gefässe in der superioren Asphärität. Schwarzer Pfeil: Übertritt des posterioren Retinakulargefässes in den posterioren Bereich der Epiphyse (Aus: [5]).

2.1.3 Gelenkknorpel

2.1.3.1 Funktion und Aufbau

Die Funktionen des Knorpels sind die gleichmässige Kraftübertragung von einem Skelettabschnitt zum nächsten. Das gewährleistet eine reibungslose Bewegung im Gelenk [7] und federt in geringem Umfang eine plötzliche starke Krafteinwirkung ab (Schockabsorption) [8]. Anders als die meisten anderen Gewebe ist Gelenkknorpel nicht innerviert, enthält keine Lymphgefässe und hat keinen direkten Kontakt zu Blutgefässen. Die Ernährung des Knorpels erfolgt ausschliesslich durch Diffusion [8].

Knorpelgewebe besteht aus Chondroblasten als gewebsaufbauenden Zellen und aus Chondrozyten, die aus den Chondroblasten hervorgehen, sowie aus extrazellulärer

Matrix. Chondrozyten machen nur ca. 2% des gesamten Volumens des Knorpels aus und haben keine Zellkontakte. Mit der Sezernierung von Zytokinen wie IGF-1 oder TGF- β und Interleukin-1 steuern die Chondrozyten den Auf- und Abbau der extrazellulären Matrix [7].

Knorpel und Knochen sind das Gerüst des Körpers ohne die eine Gehbewegung nicht möglich wäre. Knorpelgewebe ist druckelastisch, das bedeutet es reagiert elastisch auf Zug und Druck und kehrt nach Beendigung der einwirkenden Kraft zur ursprünglichen Form zurück. Acetabulum und Femurkopf sind bis auf die Fossa acetabuli und die Fovea capitis femoris von hyalinem Knorpel bedeckt [1].

Die hufeisenförmige Facies lunata des Acetabulums sorgt für eine möglichst gleichmässige Druckverteilung bei Belastung, wobei die Dicke des Knorpels an Facies lunata exzentrisch mit steigender Beanspruchung zunimmt [9].

2.1.3.2 Extrazelluläre Matrix

Die extrazelluläre Matrix (Abb. 2.1.3.2.1) besteht zu 70-80% aus Wasser und zu 20-30% aus Makromolekülen. Die Makromoleküle setzen sich nahezu aus gleichen Anteilen verschiedener Kollagene und Proteoglykane, sowie geringen Mengen Glykoproteinen zusammen [7].

Bei dem Kollagen im hyalinen Knorpel handelt es sich vor allem um Kollagen Typ II, dessen Triplehelix aus drei α 1-Ketten besteht. Im Vergleich dazu besteht das, vorrangig in Haut und Knochen vorkommende, Kollagen Typ I aus einer α 2- und zwei α 1-Ketten. Des Weiteren unterscheiden sich die beiden Kollagentypen durch ihren hydroxylierten Anteil an Lysinresten, sowie dem Zuckeranteil. Bei Kollagen Typ II sind wesentlich mehr Lysinreste hydroxyliert und alle Hydroxylysinreste glycosyliert [8].

Die Proteoglykane bilden Aggrecane, die über ein Verbindungsprotein mit Hyaluronan vernetzt sind. Diese werden dann Proteoglykan-Aggregate genannt. Diese Aggregate können eine grosse Menge Wasser binden, was den Glykosaminoglykanen (GAGs) zuzuschreiben ist. Durch ihren hohen Anteil an Carboxyl- und Sulfatgruppen sind sie stark negativ geladen. Es werden drei Glykosaminoglykane im Gelenksknorpel gefunden: Chondroitin-6-sulfat, chondroitin-4-sulfat und Keratansulfat, wobei die Verhältnisse der Glykosaminoglykane altersabhängig variieren[8]. Aufgrund der hohen negativen Ladung kommt es zu einer starken Anziehung von Kationen, gewebebedingt vor allem von Natrium. Der dadurch entstehende endosmotische Druck innerhalb der extrazellulären Matrix sorgt für die Kompressionssteifigkeit des Knorpels. Ausserdem

werden die Kollagenfasern unter Zugspannung versetzt, was dem Knorpelkonstrukt seine Druckelastizität verleiht. Weitere Proteoglykane sind COMP (cartilage oligomeric protein), Decorin, Biglykan und Fibromodulin [7]. COMP (cartilage oligomeric protein) ist ein bekannter Marker für den Turnover des Knorpels [10].

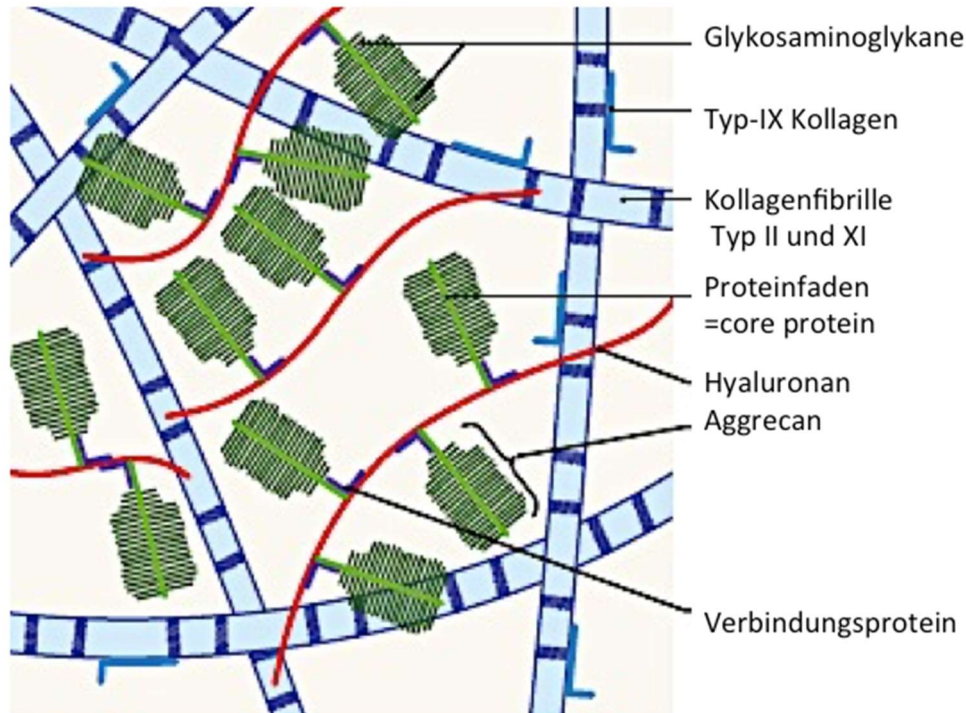


Abb. 2.1.3.2.1: Bestandteile der extrazellulären Matrix von hyalinem Knorpel. Ein Gitternetz aus Kollagenfibrillen hält die Hyaluronanfäden, an denen mittels Verbindungsprotein angelagerte Aggrekane zu finden sind. Diese bestehen aus negativ geladenen Glykosaminoglykanen (Aus: [7])

2.1.3.3 Knorpelzonen

Der 2-5 mm dicke hyaline Knorpel wird von der Gelenkfläche bis hin zum subchondralen Knochen in vier Zonen (Abb. 2.1.3.3.1) unterteilt, die sich vor allem in der Morphologie der Chondrozyten und der extrazellulären Matrix, sowie im Verlauf der Kollagenfasern unterscheiden.

Die Tangentialzone stellt die oberste Zone dar und verfügt über den höchsten Gehalt an Kollagen innerhalb des Knorpels. Zur Gelenkfläche hingewandt findet man die dünne, zellulose Lamina splendens, die aus einer Lage feiner, tangential angeordneter Kollagenfasern vom Typ III besteht. Darunter liegt eine zellreiche Schicht mit einzelnen spindelförmigen Chondrozyten, die ebenfalls parallel zur Gelenkfläche ausgerichtet sind. Funktionell ist die Tangentialzone für den Flüssigkeitsaustausch im Gelenk, sowie den Aufbau des hydrostatischen Druckes in der Knorpelmatrix zuständig. Zusätzlich

verfügt sie über ein muzinartiges Glykoprotein (Superficial Zone Protein), das den Reibungskoeffizient zwischen den artikulierenden Knorpelanteilen stark herabsetzt.

Die darunter liegende Übergangszone ist geprägt durch sich bogenartig überkreuzende Kollagenfasern, sowie organellreiche, einzeln oder in Gruppen liegende Chondrozyten.

Die Radiärzone ist gekennzeichnet durch ihre senkrecht zur Gelenkfläche ausgerichteten Kollagenfibrillen, die aus der mineralisierten Zone aufsteigend zur Übergangszone ziehen. Ebenfalls radiär ausgerichtet sind auch die Knorpelzellgruppen dieser Zone [7].

Zwischen der Radiärzone und der Mineralisierungszone liegt eine Grenzschicht, Tide mark, welche einen besonders hohen Anteil an Proteoglykanen enthält und sich deshalb in der Histologie intensiver anfärbt [11].

In der Zone des mineralisierten Knorpels verzahnen sich mineralisierter Knorpel und subchondraler Knochen ineinander. Als Bindeglied zwischen hartem Knochengewebe und zu einem gewissen Grad verformbarem Knorpel kommt dieser Schicht eine wichtige mechanische Bedeutung als Verbindungsglied zu [7].

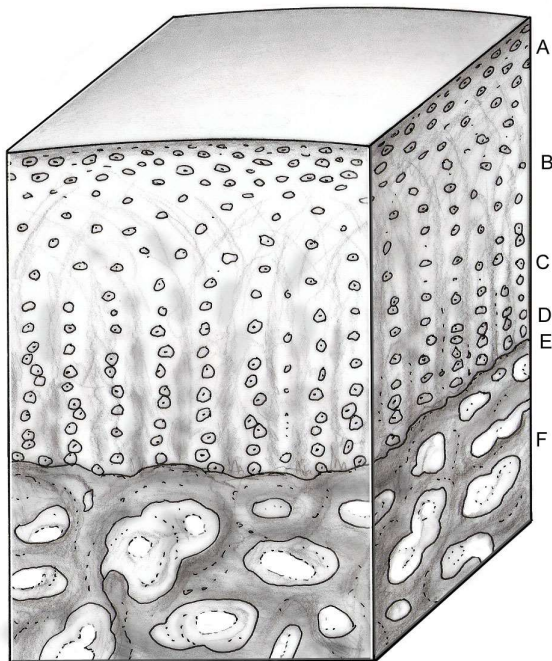


Abb. 2.1.3.3.1: Knorpelzonen

A: Tangentialzone. B: Übergangszone. C: Radiärzone. D: Mineralisierte Zone. E: Tidemark
F: Subchondraler Knochen. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.1.4 Labrum acetabuli

Das Labrum acetabuli hat eine wichtige Funktion im Hüftgelenk, weshalb seine Erhaltung oder Reparatur ein wichtiges Ziel der FAI-Chirurgie ist [12-14].

Anatomisch gesehen stellt das Labrum acetabuli eine intraartikuläre Struktur im Hüftgelenk dar, die im Gegensatz zum hyalinen Knorpel innerviert und vaskularisiert ist [7]. Die Versorgung mit freien Nervenendigungen und die damit verbundene Propriozeption und Nozizeption des Labrums ist der Grund für die Schmerzhaftigkeit von Labrumschäden bei FAI-Patienten [15].

Das Labrum ist eine faserknorpelige Lippe, die am zirkulären Rand des Acetabulums befestigt ist und den Rand der Hüftpfanne erhöht. Es deckt fast 5mm mehr vom Femurkopf ab als das Acetabulum alleine [16] was zu einer Vergrößerung der Gelenkfläche um bis zu 22% führt [17]. Zusammen mit dem Ligamentum transversum acetabuli, das die Incisura acetabuli überspannt, formt es einen durchgehenden Ring. Im Querschnitt hat es eine dreiecksähnliche Form mit einem langen Schenkel am Acetabulumrand und einer auslaufenden Spitze, die sich um den Femurkopf schmiegt [18]. Superior ist das Acetabulum der höchsten Traglast ausgesetzt, weshalb auch das Labrum hier seine dickste Stelle aufweist [16].

In einer Übergangszone von 1-2 mm geht das Labrum in gelenksbeteiligten hyalinen Knorpel über. Über eine Zone von kalzifiziertem Knorpel mit einer sichtbaren Begrenzungslinie ist das Labrum am acetabulären Knochen befestigt [17].

Zusätzlich zur Funktion als Vertiefung des Acetabulums, fungiert es durch seinen engen Kontakt zum Femurkopf als Gleitringdichtung des Gelenks mit gleichzeitiger Saugwirkung, wodurch das Hüftgelenk zusätzlich stabilisiert wird. Ausserdem hat das Labrum die Funktion der Lubrikation - durch den entstehenden Druck wird ein dünner Flüssigkeitsfilm im Gelenk gebildet, der den Gleitkoeffizienten herabsetzt und so Reibung, Deformation und Degeneration des Knorpels entgegen wirkt [19].

Labrumschäden sind typische Befunde beim Krankheitsbild des Cam-Impingements (Erläuterung Kapitel 2.2). Die Asphärizität des Femurkopfes verursacht eine mechanische Reizung während Flexion, Innenrotation und Abduktion. Die dabei entstehenden Scherkräfte führen zu Schäden, die sich genau in der Übergangszone zwischen dem faserknorpeligen Teil des Labrums und dem Gelenkknorpel befinden. Dieses Phänomen nennt man Chondrolabrale Separation und gehört zu den am häufigsten beobachteten Labrumschäden bei der Pathomorphologie des Cam-Impingements [16].

2.2 Femoroacetabuläres Impingement (FAI) - Beschreibung und Einteilung des Krankheitsbildes

Das Krankheitsbild des femoroacetabulären Impingements (FAI) beschreibt eine Pathologie am Acetabulum bzw. Femurkopf, welche zu einem mechanischen, ossären Konflikt zwischen den beiden artikulierenden Knochen führt (Abb. 2.2.1).

Diese mechanische Fehlbelastung führt zu Labrumschäden, Knorpeldegeneration und schlussendlich zu einer Coxarthrose [20]. FAI zählt zu den häufigsten Ursachen für eine Hüftgelenksarthrose bei jungen, sportlichen Menschen [21, 22].

Das FAI lässt sich grundsätzlich in zwei Pathomechanismen gliedern, wobei die Prävalenz von Mischformen sehr hoch ist [23, 24]:

- a) Pincer-Impingement: Acetabulum-Rand ist lokal oder generell zu prominent (Abb. 2.2.1 B)
- b) Cam-Impingement: Nicht-physiologische, asphärische Formation des Femurkopfes (Abb. 2.2.1 C)

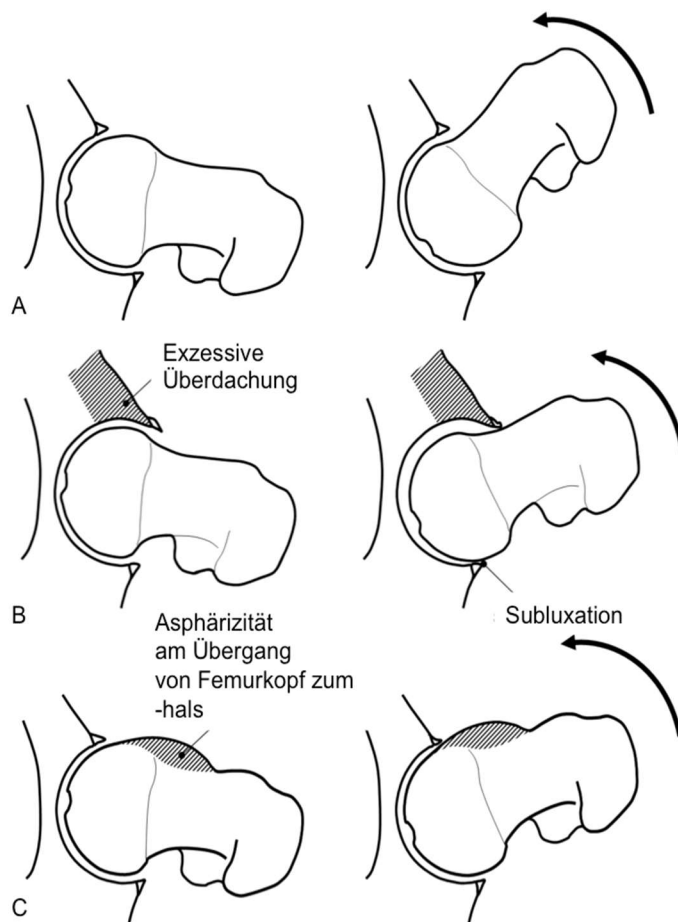


Abb. 2.2.1:
Pathomechanismen des FAI.

A: normale Hüftanatomie.
B: Pincer-Impingement.
C: Cam-Impingement. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.2.1 Pincer-Impingement

Das Pincer-oder auch Impaktions-Impingement ist durch eine generelle oder lokale übermäßige Überdachung des Femurkopfes durch den Acetabulumrand oder eine Fehlorientierung des Acetabulums (acetabuläre Retroversion) charakterisiert [25] (Abb. 2.2.1 B). In diesem Fall kann das Femur nicht in das Acetabulum gleiten, sondern schlägt hart an den Rand der Hüftpfanne an. Dieses chronische Trauma führt zu linearen, zirkumferentiellen chondrolabralen Schäden - im Gegensatz zu den fokalen Schäden beim Cam-Impingement. Rezidivierende Impaktion am Pfannenrand kann zu Knochenzubildung und zu Auffaserung, Ausdünnung und Verknöcherungen des Labrum führen, welches den Impingement Konflikt zusätzlich verstärkt [26].

Diesen Impingement-Typ findet man häufig bei sportlichen Frauen im Alter von 30-40 Jahren [27].

2.2.2 Cam-Impingement

Physiologischerweise ist der Femurkopf rund und geht mit einer konkaven Kontur in den Schenkelhals über. Die klassische Cam Deformität beschreibt eine laterale Ausziehung der Epiphysenfuge, die zu einer konvexen Ausziehung am Schenkelhals führt und die Femurkopf-Schenkelhalsübergangszone somit entrundet [28] (Abb. 2.2.1 C). Beim Cam- oder Inklusions-Impingement gleitet der asphärische Anteil des Femurs trotz seiner mangelnden Kongruenz ins Acetabulum hinein. Diese repetitiven Bewegungen induzieren Scherkräfte in der chondrolabralen Übergangszone. Die flexible Struktur des Labrums lässt das Hineingleiten des asphärischen Femurkopfes zu. Allerdings wird dabei der etwas weniger flexible Knorpel des Acetabulums komprimiert und gleichzeitig zusammengeschoben. Mögliche Folgen sind eine chondrolabrale Separation, Labrumrisse sowie eine teppichartige Degeneration des Knorpels am Acetabulum bis zu vollständigen Knorpeldefektbildung [24, 29]. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit bereits vorhandenen Knorpelschäden können ausserdem klassische Osteophyten auftreten, die dann meist zu einer zusätzlichen Asphärizität des Femurkopf-Hals-Übergangs führen und so zur Verschlimmerung der Erkrankung beitragen [30].

Ursächlich führt ein Cam-Impingement kann eine Retrotorsion des Femurs, Coxa vara oder eine knöcherne Zubildung im Bereich des Femurkopf-Hals-Übergang sein. Diese Zubildungen sind auf lateralen Röntgenaufnahmen häufig anterosuperior, seltener lateral oder zirkumferenziell erkennbar. Zeigt sich auf dem anterioposterioren Beckenübersichtsröntgen superior die Asphärizität so wird das Erscheinungsbild pistol-grip-deformity genannt [28]. Ausserdem können Taillierungstörungen, die zu einem Cam Impingement führen, sekundär bei ausgeheilten Morbus Perthes nach einer Epiphysiolyse des Femurkopfes oder durch posttraumatische Veränderungen auftreten [21, 27].

Es ist möglich, dass Personen mit impingementartigen Veränderungen keine Symptome zeigen, da sie die Range-of-Motion, bei der es zum Kontakt zwischen Femur und Acetabulum kommen würde, nicht nutzen. Im Gegensatz dazu kann es bei Personen mit milder ausgeprägten Deformitäten zu Schmerzen und Schäden kommen, wenn sie bestimmten Aktivitäten nachgehen, die einen hohen Bewegungsumfang der Hüfte beanspruchen, wie z.B. Ballett [31]. Insgesamt scheint das Risiko eine Coxarthrose zu entwickeln stark erhöht zu sein, wenn im jungen Erwachsenenalter eine hohe sportliche Aktivität vorliegt [32]. Der klassische Patient mit Cam-Impingement ist männlich, sehr sportlich und ca. 20-30 Jahre alt [33].

2.3 Symptomatik des FAI

Die Patienten bemerken meist zunächst eine eingeschränkte Beweglichkeit des Hüftgelenkes beim Sport [22]. Später treten Schmerzen zuerst intermittierend, dann auch in Ruhe im Sitzen, bei langen Autofahrten oder im Schlaf auf [34]. Die Lokalisation der Schmerzen ist oft im Leistenbereich, an der Aussenseite der Hüfte im Bereich des Trochanter major, in tieferen Schichten des Gesässes oder im Iliosakral-Bereich [35].

Obwohl meist beide Hüftgelenke knöcherne Deformitäten zeigen, klagten die Patienten häufig nur einseitig über Schmerzen [30]. Da die Impingement Deformitäten typischerweise antero-superior zu finden sind, kommt es bei kombinierter Flexion, Innenrotation und Adduktion im Hüftgelenk zum knöchernen Anschlag und zu Schäden an Labrum und Knorpel mit entsprechenden Schmerzen [24, 29].

2.4 Diagnostik des FAI

Aufgrund der hohen Prävalenz von FAI Deformitäten in der asymptomatischen Bevölkerung ist die Diagnose eines FAI eine klinische und keine bildmorphologische [36].

Oft ist bereits die Anamnese mit typischerweise belastungsabhängigen, über die Jahre zunehmenden Schmerzen in der Leiste hinweisend für ein FAI. Bei entsprechender Schmerzanamnese wird eine klinische Untersuchung und eine Röntgenuntersuchung in zwei Ebenen durchgeführt. Falls nicht bereits konventionell-radiologisch eine Coxarthrose diagnostiziert wurde und somit eventuell von einer gelenkserhaltenden Therapie Abstand genommen werden muss, wird nach der klinischen Diagnosestellung eines Impingements ein MRI oder CT der Hüfte durchgeführt. Die Einteilung der Impingement Morphologien in Cam und Pincer Konfiguration der Hüfte erfolgt anhand des Röntgens und der Schnittbildgebung. Die Detektion und genaue Lokalisierung chondrolabraler Schäden ist die Domäne der Magnetresonanzbildgebung.

2.4.1 Klinische Untersuchung

Zur klinischen Untersuchung am Patienten werden mehrere Provokationstests (Abb. 2.4.1.1) durchgeführt. Der Patient sollte bei diesen Untersuchungen den bekannten Schmerz verspüren. Mit etwas Erfahrung kann man schon anhand dieser Tests eine Einschätzung zur Lage der Pathomorphologie abgeben.

Bei einem anterioren Impingement ist der vordere Impingementtest positiv. Dabei liegt der Patient auf dem Rücken, die Hüfte wird gebeugt, wobei das Bein um 90° abgewinkelt ist und das Knie nach innen rotiert. Der Patient beschreibt bei diesem ruckartig durchgeführten Manöver typischerweise einen „einschiessenden“ Schmerz in der Leiste [29, 35]. Kommt es bei einer passiven Beugung des Hüft- und Kniegelenks zu Aussenrotation und Abduktion des Beins, spricht man von einem positiven Drehmann-Zeichen, welches ein weiterer Hinweis auf ein anteriores Impingement ist [37].

Beim hinteren Impingementtest wird das Hüftgelenk in Hyperextension passiv über die Kante des Untersuchungstisches gelegt und nach aussen rotiert [38].

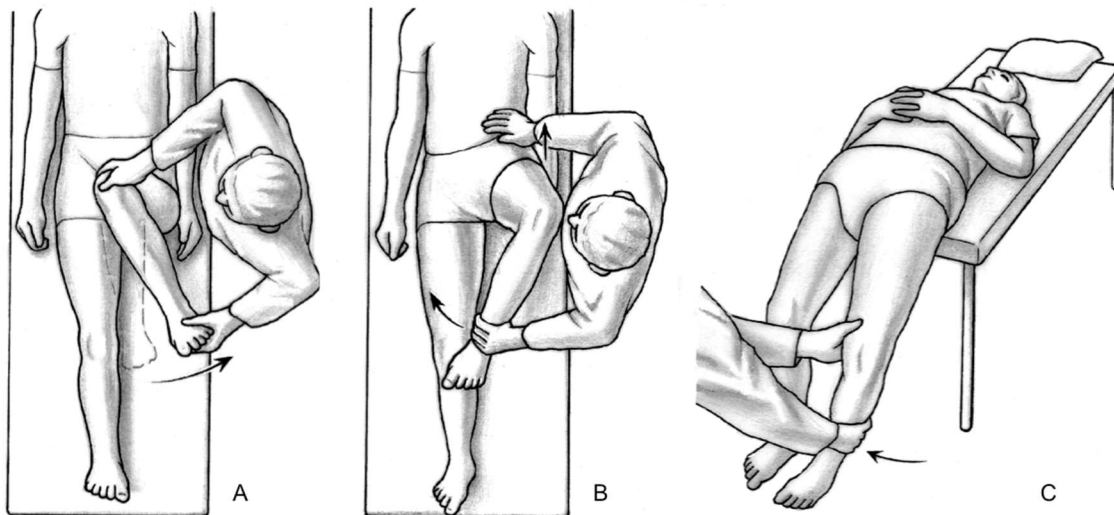


Abb. 2.4.1.1: Klinische Provokationstests zur Diagnose des FAI. A: Positiv bei anteriorem Impingement. B: Positives „Drehmannzeichen“, keine Innenrotation möglich. C: Positiv bei posteriorem Impingement. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.4.2 Röntgen

Standardmässig werden zwei konventionelle Röntgenbilder angefertigt: eine anteroposteriore Projektion des Beckens und eine axiale Cross-Table-Aufnahme (Abb. 2.4.2.1) [29]. Alternativ zur Cross-Table-Aufnahme kann auch eine Dunn/Rippstein-Projektion mit 45° Flexion zur Darstellung des anterioren Bereiches von Femurhals und -kopf verwendet werden [39].

Für die anteroposteriore Aufnahme liegt der Patient auf dem Rücken und rotiert die Fussspitzen um 15° nach innen (Abb.2.4.2.1 A). So wird die Antetorsion des Femurs kompensiert und man erhält eine bessere Sicht auf den lateralen Teil des Übergangs von Femurkopf zum -hals[40]. Um möglichst standardisierte Projektionen zu erhalten, wird dabei der Zentralstrahl auf die Linie zwischen den vorderen, leicht tastbaren Knochenpunkten der beiden Darmbeinknochen und der hinteren Grenze der Symphyse gerichtet [41, 42].

Bei der axialen Cross-Table-Aufnahme wird das Bein nahe der Strahlenquelle um 80° angewinkelt, dass der Röntgenstrahl direkt in die gegenüberliegende Leiste, auf den Femurkopf, gerichtet werden kann (Abb. 2.4.2.1 B). Das gestreckte Bein wird weiterhin 15° nach innen rotiert [43]. Um einschätzen zu können, wie stark das Becken bei den Aufnahmen gekippt ist, kann zusätzlich eine streng laterale Beckenaufnahme gemacht werden (Abb. 2.4.2.1 A). Ein Verkippen des Beckens kann zu Fehlinterpretationen der

Röntgenbilder und somit zu möglichen Fehldiagnosen führen, da es die Projektion der Azetabulumwände signifikant beeinflussen kann.

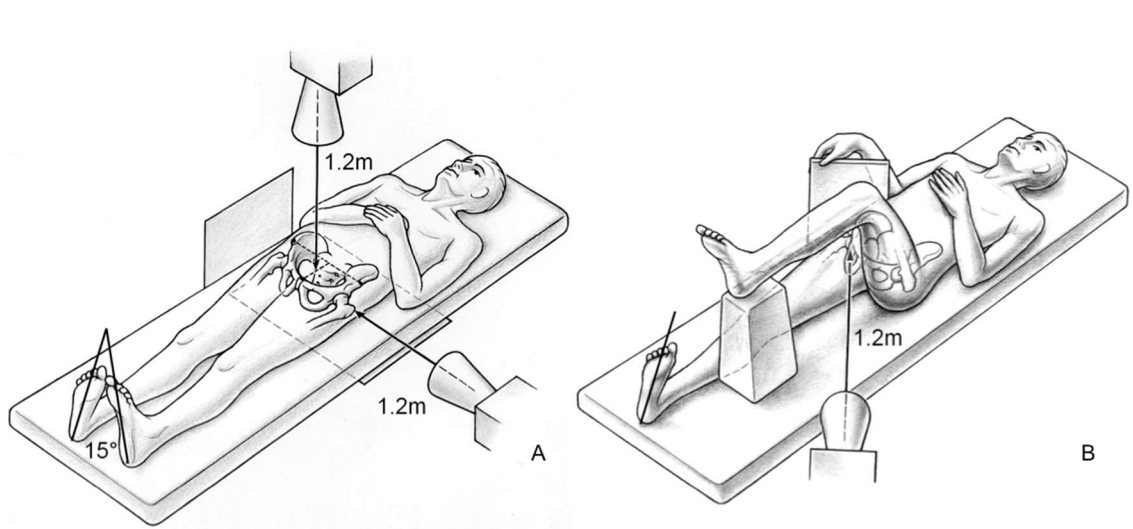


Abb. 2.4.2.1: Lagerung bei Röntgen zur FAI-Diagnose. A: Anteroposteriore und streng laterale Aufnahme. B: Axiale Aufnahme. (Aus: [30])

Anhand von Röntgenaufnahmen können Messungen, wie die Bestimmung des α -Winkels oder des Femoralen Offsets durchgeführt werden (Abb. 2.4.2.2). Der α -Winkel ist die Methode der Wahl zur Quantifizierung des Beginns der Asphärizität des Femurkopfes und zur Diagnosestellung einer Cam Deformität [44]. Dazu wird vom Femurkopfzentrum aus eine Linie zu dem Punkt gezogen, an dem der konkav geformte Femurkopf-Hals-Übergang den Radius des Oberschenkelkopfes überschreitet. Die Achse des Femurhalses bildet die zweite Linie, welche als Referenz dient. Ein Winkel über 55° gilt klassischerweise als pathologisch und dient zur Diagnosestellung einer Cam-Morphologie [45]. Als weitere quantitative Messung der Cam-Deformität gilt der Femorale Offset. Hierfür wählt man als Referenzlinie erneut die Achse des Femurhalses. Parallel dazu zieht die erste Linie durch die Kortikalis des Femurhalses und die zweite Linie, ebenso parallel zur Femurhalsachse, schneidet den Femurkopf als Tangentiale. Ein Femoraler Offset kleiner als 8mm gilt als Grenzwert zur Diagnose einer Cam Deformität [30].

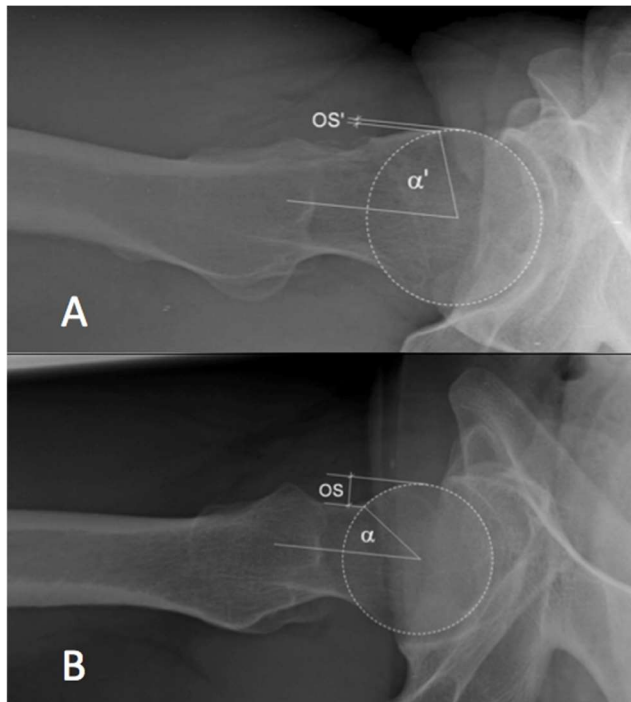


Abb. 2.4.2.2: α -Winkel und Femoraler Offset. A: Hüfte mit Cam-Deformität: der α -Winkel(α') ist grösser als 55° und kleinem femoralem Offset (OS'). B: Gesunde Hüfte: Der α -Winkel(α') ist kleiner als 55° und normalem femoralem Offset (OS') (Aus: [30]).

Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, zeigen sich abhängig von der speziellen Pathomorphologie des Impingements charakteristische Schäden. Hierbei muss auch die mit dem mechanischen Konflikt zwischen Femur und Acetabulum entstehende Instabilität miteinbezogen werden. Anders als bei der Hüft dysplasie, bei der die statische Instabilität zu einer permanenten Überlastung führt, tritt beim FAI eine dynamische Instabilität auf. Diese entsteht dadurch, dass der asphärisch geformte Femurkopf sich in das Acetabulum so weit wie möglich hineindrückt, um der verlangten Bewegung nachzukommen. Ist am Ende der Bewegung keine Range-of-Motion mehr vorhanden, weil Femur und Acetabulum anstehen, weicht das Femur in eine Subluxation aus [46]. Dabei können an der kontralateralen Seite des Femurs sogenannte Contre-Coup-Läsionen entstehen. Diese dynamische Instabilität kann durch eine funktionelle Röntgenuntersuchung diagnostiziert werden (Abb. 2.4.2.3). Je höher der α -Winkel, desto wahrscheinlicher ist eine funktionelle Instabilität und eine damit verbundene Subluxation [47].

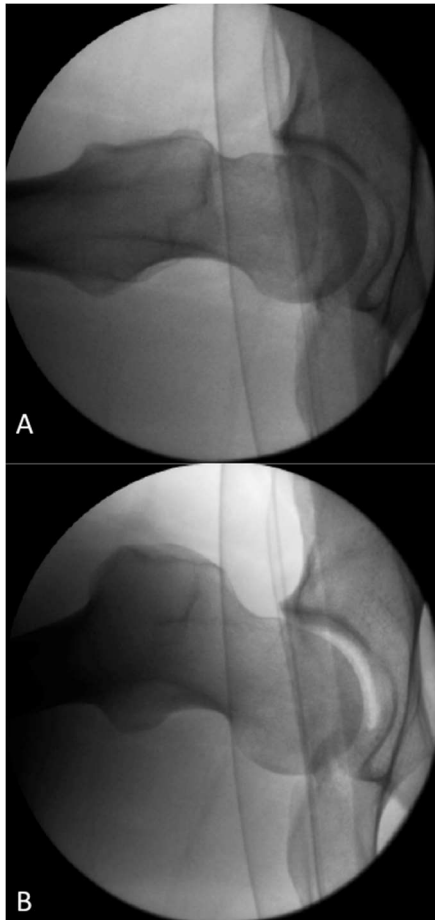


Abb. 2.4.2.3: Funktionelle Röntgenuntersuchung, bei der bis an die Grenze der Range-of-Motion des Patienten gegangen wird. A: Hüftgelenk mit Cam-Deformität in physiologischer Stellung im Hüftgelenk. B: Durch Bewegen in extremen Amplituden des Hüftgelenkes entsteht eine dynamische Instabilität des Gelenks und eine sekundäre Subluxation (Verbreiterung des Gelenkspaltes) (Aus: [46]).

2.4.3 Computertomographie

Die objektive und noninvasive Bestimmung einer Impingement-Deformation, sowie das Ansprechen der Lokalisation und des Schweregrades der Veränderungen stellen die grossen Herausforderungen der FAI-Diagnostik dar [48].

Zur Darstellung von knöchernen Strukturen, sowie von Osteophyten und Zysten eignet sich neben der röntgenologischen Untersuchung auch das Computertomogramm. Vorteile gegenüber dem Röntgen sind, dass das CT (Computertomographie) auf einer parallelen Strahlenausbreitung beruht und somit projektionsbedingte Verzerrungen der knöchernen Anatomie umgangen und aus dem 3D Schichtstapel jegliche Ebenen rekonstruiert werden können. Des Weiteren ermöglicht das 3D CT im Vergleich zum MRI eine wesentlich zeiteffizientere 3D Rekonstruktion des knöchernen Beckens. Dafür wurde am Inselspital Bern auf Basis von CT-Bildern die Software „HipMotion“ entwickelt, mit der eine dreidimensionale kinematische Analyse des Hüftgelenks durchgeführt werden kann. So ist es möglich den Bewegungsumfang des

Patientengelenks prä- und postoperativ zu simulieren, und damit impingierende Bereiche zu detektieren [48].

2.4.4 Magnetresonanztomographie

Das MRT (Magnetresonanztomographie) spielt bei der Diagnostik des FAI eine entscheidende Rolle, da mit dieser strahlungsfreien Bildgebung im dreidimensionalen Raum sowohl knöcherne Normabweichungen als auch Läsionen des Labrums und des Knorpels identifizieren werden können. Wegen seiner Spezifität wird es standardmässig zur Diagnosestellung des FAI verwendet [2, 20, 44, 49]. Sowohl um den Mechanismus der Erkrankung zu verstehen um den geeigneten Zeitpunkt der Operation zu bestimmen, als auch um das Ausmass der bereits vorhandenen Schädigung von Knorpel und Labrum einzuschätzen und prognostische Aussagen treffen zu können, ist eine Korrelation zwischen MRT und intraoperativen Befunden von grossem Nutzen [2].

Das Hüftgelenk stellt aufgrund seiner tiefen Lage, der sphärischen Form und der dünnen Knorpelschichten eine besondere Herausforderung in der MRT-Bildgebung dar. Deswegen ist es für qualitativ hochwertige und aussagekräftige Bilder wichtig, die richtige Spule, ein entsprechendes Sichtfeld, passende Sequenzen (2D T1-w TSE, 2D PD-w TSE mit und ohne Fettsättigung, isotrope 3D GRE [Gradienten-Echo] Sequenzen zur optimierten Knorpeldarstellung), sowie deren Ausrichtung (coronal, axial-oblique, sagittal und radiär) auszuwählen [50-52].

2.4.4.1 Morphologisches MRT

Die MR-Arthrographie ist aufgrund der guten Darstellbarkeit von Weichteilstrukturen zusätzlich zur Evaluation der knöchernen Strukturen der Goldstandard zur Diagnostik von FAI und der damit einhergehenden Schäden an Labrum und Knorpel.

Um die Morphologie es FAI darzustellen sind radiäre Aufnahmen mit dem Femurhals als Rotationsachse geeignet.

2.4.4.2 Biochemisches MRT

Der Knorpelstatus des Hüftgelenks ist ein wichtiger Faktor für den nachhaltigen und langfristigen Erfolg der gelenkserhaltenden Hüftchirurgie des FAI [2, 53].

Ein der Nachteil der konventionellen MRT-Bildgebung ist, dass Knorpelschäden erst dann identifiziert werden können, wenn sie schon makroskopisch sichtbar sind. Diese Patienten zeigen im Röntgen keine klassischen Anzeichen für eine Arthrose, in der Operation jedoch finden sich oft bereits schwere Knorpelschäden, wodurch das Risiko

für chronische Schmerzen und eine fortschreitende Arthrose steigt und langfristig ein künstlicher Gelenkersatz notwendig wird [54]. Um dem vorzubeugen und frühzeitig jene Patienten zu detektieren, die von einer chirurgischen FAI-Korrektur profitieren können, wäre es hilfreich, die Knorpeldegeneration so frühzeitig zu erkennen, dass noch keine makroskopisch sichtbaren Schäden vorhanden sind. Die Knorpeldegeneration beginnt auf biochemischer Ebene mit dem Abbau von Glykosaminoglykanen, Wassereinlagerungen und Desorganisation der Kollagenfibrillenstruktur (Abb. 2.4.4.2.1). Mit Hilfe von quantitativen, biochemischen MRT-Sequenzen können genau solche objektiven Messungen des Knorpelzustandes durchgeführt werden. Durch indirektes Abschätzen der Substratmenge können solche Sequenzen verwendet werden, um weitere Informationen zu Pathomechanismen des FAI und eventuellen Effekten der chirurgischen Korrektur zu erhalten [55].

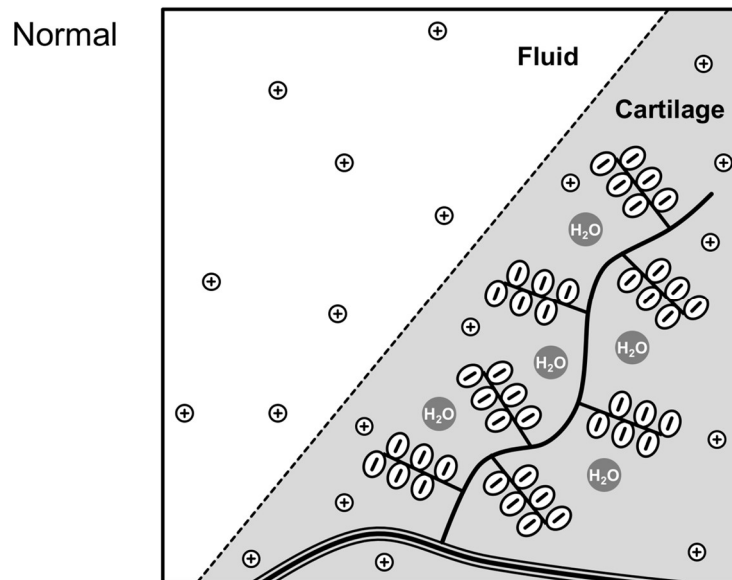


Abb. 2.4.4.2.1: Schema eines normalen Gelenkknorpels.

Dargestellt sind negativ geladene Glykosaminoglykane an Protein- und Kollagenfäden im Knorpelgerüst. Wassermoleküle befinden sich im Knorpel, positiv geladene Teilchen in der Gelenkflüssigkeit und im Knorpel. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

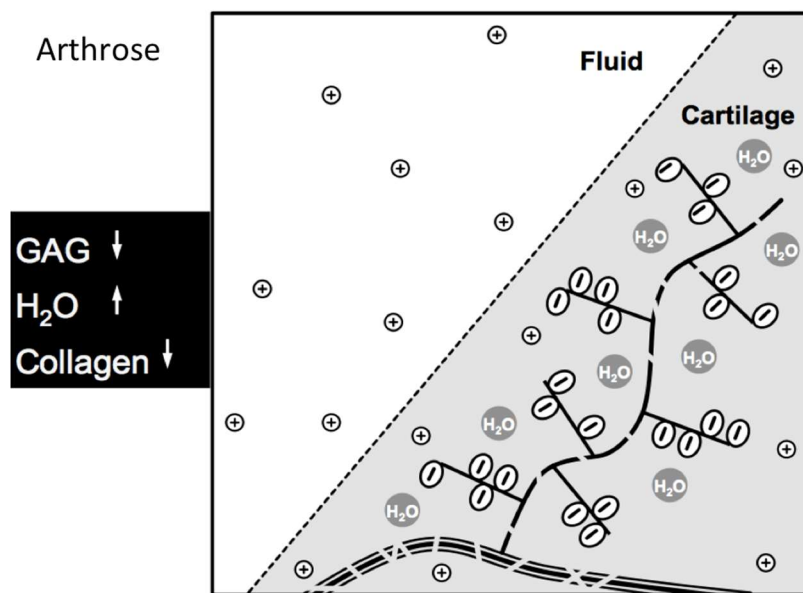


Abb. 2.4.4.2.2:
Knorpelschema bei
Arthrose. Dargestellt
sind eine reduzierte
Anzahl der negativ
geladenen GAG's
(Glykosamino-glykane)
an den z.T.
geschädigten
Proteinfäden, vermehrte
Wassereinlagerung,
sowie ein beschädigtes
Kollagengerüst.
(Mit freundlicher
Genehmigung von Prof.
Dr. med. Moritz
Tannast, Inselspital
Bern, Schweiz)

2.4.4.2.1 Delayed gadolinium enhanced magnetiv resonance imaging of cartilage (dGEMRIC)

Die Messung des Glykosaminoglykan-Gehaltes im Knorpel ist eine der Früherkennungsmethoden für einsetzende Arthrose des Gelenks. dGEMRIC kann zur indirekten Bestimmung des Glykosaminoglykan-Anteils des Gelenkknorpels verwendet werden[52]. Andere Techniken zur Bestimmung des Glykosaminoglykangehalts des Knorpels sind T1rho imaging, sodium imaging und Glykosaminoglycan chemical exchange saturation imaging (gagCEST). T2 und T2* mapping wird dazu verwendet den Wassergehalt und die Kollagenfaserstruktur des Knorpels zu bestimmen[56]. Die dGEMRIC Technik wird am häufigsten an der Hüfte angewendet [51]. Zahlreiche Studien, sowie die Entwicklung von hochauflösenden 3D Sequenzen, unterstreichen das hohe Potential dieser Methode [52]. Anhand dieser Sequenzen können schnelle 3D-T1-Maps generiert werden, denen eine histologische Validierung zugrunde liegt und gut in ein klinisches MRI-Protokoll eingebaut werden kann.

Die dGEMRIC-Technik basiert auf Anlagerung von negativ geladenen Anionen des Kontrastmittels (Gd-DTPA-2) an die Positionen, an denen sonst die negativ geladenen Glykosaminoglykane im Knorpel sitzen und es reduziert die T1-Relaxations-Zeit. Das ist die Zeit der Anregung der Teilchen zur Längsmagnetisierung bis zur Rückkehr in den Gleichgewichtszustand. Dies hat zur Folge, dass sich mit fortschreitender Knorpeldegeneration mehr negativ geladenes Gadolinium an die ehemaligen Stellen der Glykosaminoglykane anlagern und sich die T1-Relaxationszeit verringert

(Abb. 2.4.4.2.1.1) [51]. Es gibt die indirekte und direkte Anwendung des Kontrastmittels. Im Gegensatz zur direkten Variante, bei der das Kontrastmittel direkt ins Gelenk injiziert wird, verteilt sich das Medikament bei der indirekten Anwendung über den Blutkreislauf. Durch den Konzentrationsunterschied zwischen Kapillaren und Synovialflüssigkeit gelangt das Kontrastmittel ins Gelenk. Dabei erhöht Bewegung die Anreicherung des Mittels im Gelenk, sowie in den umliegenden Gewebestrukturen [57].

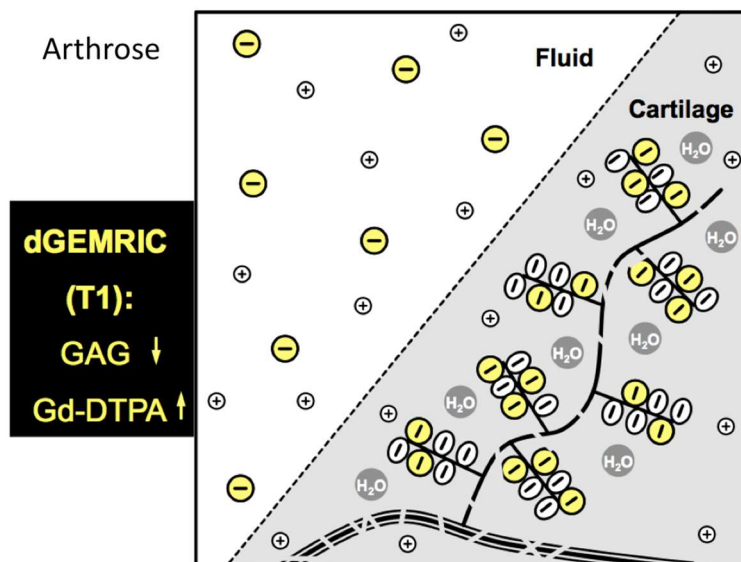


Abb. 2.4.4.2.1.1: Knorpel-schema zur Darstellung von Arthrose in dGEMRIC-Sequenzen.

Anlagerung des negativ geladenen Kontrastmittels (gelb) an ehemalige Positionen der Glykosamino-glykane (GAG's). (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.4.4.2.2 T2 und T2*

T2 und T2* Mapping sind komplexe, kontrastmittelunabhängige, biochemische Sequenzen mit denen frühe Anzeichen für Knorpeldegeneration über den Wassergehalt bzw. die Zusammensetzung des Knorpels detektiert werden können (Abb. 2.4.4.2.2.1). Bei T2 Sequenzen wird die transversale Relaxationszeit gemessen, welche die Zeitspanne von der Anregung der Teilchen in die transversale Magnetisierung und wieder zurück zum Abfall in den Gleichgewichtszustand erfasst [51].

Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass Mapping von T2 Relaxationszeiten sensitiv und spezifisch für Knorpelschäden im Hüftgelenk ist [58]. Studien im Kniegelenk zeigten, dass sowohl T2-, als auch T2*-Relaxationszeiten mit Knorpeldegeneration korrelieren, wobei dies nicht in Bezug auf Knorpeldegeneration im Hüftgelenk bestätigt werden konnte. Hier scheinen unterschiedliche Mechanismen bzw. Schwierigkeiten aufzutreten [59]. Klassische Multi Spin-Echo Sequenzen zur T2-Quantifizierung sind sehr zeitintensiv und akquirieren nur zweidimensionale Datensätze. Durch Verbesserungen im Bereich der Sequenztechnik kann mit

schnelleren, volumetrischen isotropen T2* Maps gearbeitet werden, die das Erstellen von 3D Datensätzen ermöglichen. Eine Herausforderung stellt der sogenannte Magic-Angle Effekt bei Messungen in der Hüfte dar, welcher bei 54,74° Ausrichtung der zu untersuchenden Struktur zu falsch-hohen Werten der T2 Relaxation führt [45]. Trotz der Verbesserungen sind noch weiterführende Untersuchungen im Zusammenhang mit histologischen Befunden nötig um das Potential der Sequenzen zu bestätigen.

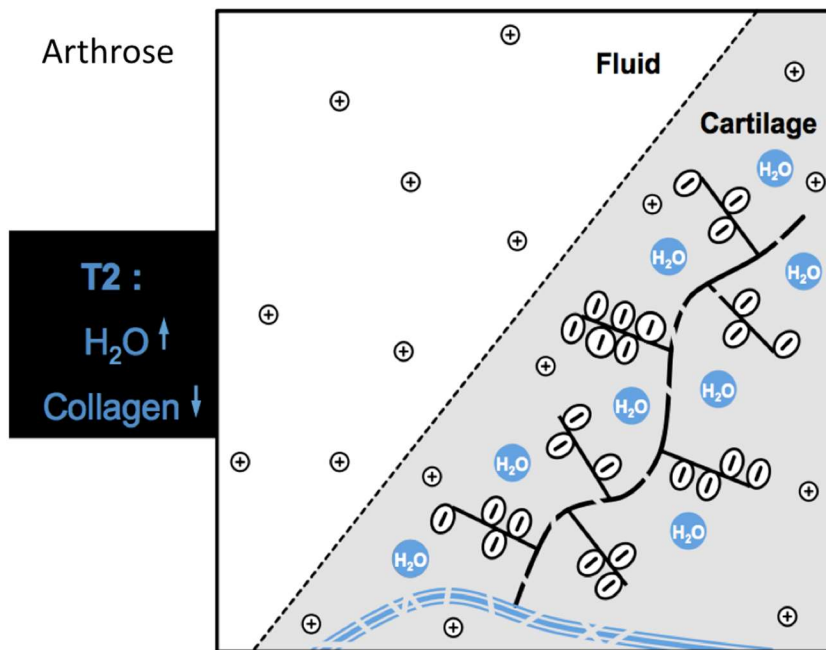


Abb. 2.4.4.2.2.1:
Schema zum T2
Mapping bei
Arthrose. Detektion
des erhöhten
Wassergehaltes
(blau). (Mit
freundlicher
Genehmigung von
Prof. Dr. med. Moritz
Tannast, Inselspital
Bern, Schweiz)

2.4.4.2.3 T1rho imaging

Beim T1rho Imaging wird die Tatsache genutzt, dass sich Wassermoleküle in Anwesenheit von Glykosaminoglykanen anders verhalten als völlig freie Wassermoleküle. Mittels T1rho Relaxationszeit wird indirekt der Glykosaminoglykangehalt des Gelenkknorpels abgeschätzt. Für dieses Verfahren wird kein Kontrastmittel benötigt [60].

2.4.4.3 Bestimmung der Lokalisation der Gelenkveränderungen

Häufig wird die Lokalisation von Gelenkveränderungen bei MR-Bildern mit Hilfe eines Ziffernblattschemas angegeben. Als Referenzpunkt des Acetabulums wird die Mitte des Ligamentum transversum auf die „Sechs-Uhr-Position“ gesetzt. Entsprechend ergeben sich vier Quadranten (Abb. 2.4.4.3.1, mittig): antero-superior: 3-12 Uhr, antero-inferior: 3-6 Uhr, postero-superior: 9-12 Uhr, postero-inferior: 6-9 Uhr.

Es werden koronale und axial-oblique Bilder verwendet, auf denen mit Hilfe eines sagittalen Wegweisers Schäden am Acetabulum identifiziert werden können [61].

Zur Lokalisierung pathologischer Veränderungen des Femurs, werden vor allem radiäre Bilder verwendet. Diese Bilder entstehen auf der Basis eines sagittal-obliquen Localizers, der anhand einer coronalen Sequenz markiert wird. Die Mitte des Trochanter majors wird als Referenzpunkt für die Zwölf-Uhr-Position festgelegt. Auch hier gibt es wieder vier Quadranten (Abb. 2.4.4.3.1 rechts). Bei den Standarduntersuchungen sollten, wenn möglich, 12 radiäre Schnitte angefertigt werden, damit pathologische Veränderungen möglichst genau lokalisiert und angesprochen werden können (Abb. 2.4.4.3.1 links). Entlang der Achse des Femurhalses, um die sich die Schnitte rotierend aufbauen, entspricht der Schnittabstand in etwa 30 angularen Minuten [62].

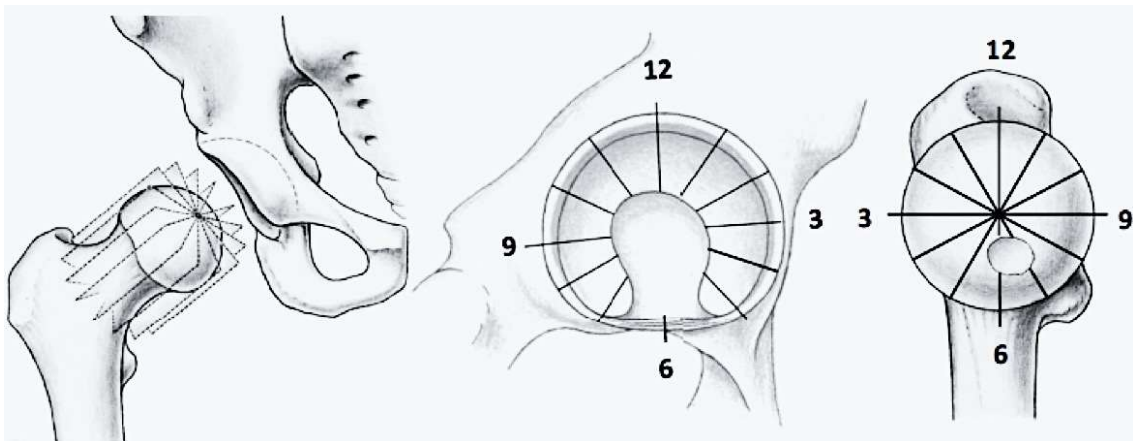


Abb. 2.4.4.3.1: Schnittschema MRT an Femurkopf und Acetabulum. Links: Unterteilung des Femurkopfes durch radiäre Schnitte. Mittig und rechts: Uhrzeiten-Schema an Acetabulum und Femur. Aus: [36]

2.5 Therapiemöglichkeiten des FAI

Abhängig von der vorliegenden Pathomorphologie, der Lokalisation der Veränderungen, der eventuell bereits eingesetzten Gelenksdegeneration und den klinischen Symptomen wird der Therapieansatz in Kombination mit den Bedürfnissen und dem Alter des Patienten gewählt. Das Ziel der Therapie ist der Erhalt des Hüftgelenks und die Entstehung von Osteoarthritis so lange wie möglich zu verzögern. Dabei sollte der Patient schmerzfrei sein und keine bzw. eine möglichst geringe Einschränkungen der Lebensqualität erfahren.

2.5.1 Konservative Therapie

Steht die klinische Diagnose eines Hüftimpingements fest, sollte, sofern seitens des Patienten kein übermässiger Leidensdruck besteht, zuerst immer ein konservativer Therapieversuch erfolgen [63-65]. Die konservative Therapie des FAI besteht aus Physiotherapie und der Gabe von entzündungshemmenden Schmerzmitteln. Bei der Physiotherapie geht es vor allem um Minderung der Symptomatik und Haltungsverbesserung. Ausserdem ist es wichtig, dass die sportliche Aktivität der Patienten eingeschränkt wird und exzessive Bewegungen der Hüfte unterlassen werden [23, 66, 67]. Gerade bei jungen Patienten kann allerdings die Aktivitätsminderung einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Trotzdem sollte vor invasiven Methoden der konservative Therapieansatz versucht werden.

Allerdings ist es wichtig, dass eine mögliche chirurgische Intervention vor Entstehen der ersten arthrotischen Veränderungen erfolgt, weshalb eine engmaschige Kontrolle des Patienten und eine gute Aufklärung wichtig sind [68, 69]. Die konservative Therapie wird auch bei Fällen angewandt, bei denen aufgrund bereits einer sehr stark fortgeschrittenen Arthrose eine gelenkserhaltende Chirurgie nicht mehr möglich ist [23].

2.5.2 Chirurgische Therapie

Da sich in den letzten 15 Jahren zeigte, dass die FAI-Morphologie die Ursache für eine vorzeitige Knorpeldegeneration mit daraus resultierender Hüftgelenksarthrose sein kann, stieg in diesem Zeitraum die Zahl der chirurgischen Interventionen drastisch an [64, 70]. Ein gutes Ergebnis der chirurgischen Therapie scheint massgeblich damit zusammenzuhängen, dass der Eingriff möglichst vor dem Entstehen erster Arthrosezeichen durchgeführt wird [68, 69, 71].

Die anfangs ausschliesslich angewendete Operation mit chirurgischer Hüftluxation spielte bei der Erkennung und Behandlung des FAI eine massgebende Rolle [29, 68, 72, 73]. Durch weitere Erkenntnisse der Anatomie und durch technische Verbesserungen im letzten Jahrzehnt hat sich die Hüftarthroskopie zur FAI Korrektur etabliert [23, 74-76].

Bei der Operation mit chirurgischer Hüftluxation erfolgt mittels eines intermuskulären posterolateralen Zugangs unter Schonung der kurzen äusseren Rotatoren eine Trochanter-Osteotomie, um freie Sicht auf das Hüftgelenk zu erhalten. Dadurch wird die Hauptblutversorgung des Femurkopfes durch die Arteria circumflexa femoris medialis gewährleistet und einer Femurkopfnekrose vorgebeugt. Durch die Luxation

und den offenen Zugang lässt sich der Zustand des gesamten Acetabulums, des Labrums und des Femurkopfes zirkumferenziell beurteilen. Mit dieser Technik kann eine Offset-Korrektur am Femur und ein Trimmen am Acetabulumrand mit Labrumrefixation vorgenommen werden [73]. Intraoperativ wird geprüft, ob der Femur-Offset bzw. die Acetabulumkorrektur ein anschlussfreies Bewegen des Hüftgelenks ermöglicht [68].

Die Operation mit Hüftluxation stellt den Goldstandard der FAI Korrektur dar, da über sie auch sehr komplexe Pathomorphologien suffizient adressiert werden können und sie mit weiteren Osteotomien z.B. subtrochantären Femurosteotomien zur Korrektur eines posterioren, extra-artikulären FAI kombiniert werden kann. Durch die Trochanterosteotomie verlängert sich die Rehabilitationszeit nur unwesentlich [23].

Die Arthroskopie ist wesentlich weniger invasiv als die Luxation und hat dadurch eine kürzere Rehabilitationsdauer sowie eine geringere Narbenbildung zur Folge. Allerdings erfordert sie vor und während der OP eine sehr gute Bildgebung. Darüber hinaus ist für das Ergebnis die Erfahrung des/der Chirurgen/Chirurgin ausschlaggebend, da die anatomische Orientierung und die arthroskopisch anspruchsvolle Reparatur des Labrums und Manipulation komplex sind [23]. Der Patient liegt beim Eingriff auf dem Rücken - für die Einsicht ins Gelenk wird eine Traktionshilfe angewandt. Die Arthroskopie ist eine sehr sichere Methode, wobei die häufigsten Komplikationen, wie Nervenschädigung im Genitalbereich, im Zusammenhang mit einer langen Traktionsdauer auftreten [77]. Sowohl offene, als auch arthroskopische Zugänge haben insgesamt ein gutes Kurz- und Langzeitoutcome [53].

2.6 FAI beim Schaf

2.6.1 Vorstudien

Das Schafmodell wurde bereits durch vier Vorstudien zur Thematik des FAI etabliert. In der ersten Studie konnte gezeigt werden, dass die im Modell entstandenen Labrum- und Knorpelschäden durch die Pathomorphologie des Femoroacetabulären Impingements verursacht werden und mit den auftretenden Schäden beim Menschen vergleichbar sind [78]. Die zweite Studie stellte einen Zusammenhang zwischen biochemischen MRT-Sequenzen und den histologisch detektierten Knorpelschäden her [79]. In der dritten Studie am Schafmodell wurde die Durchblutung des Femurkopfes anatomisch geklärt und somit die Grundlage für eine chirurgische Korrektur des FAI ohne Gefahr der Femurkopfnekrose im Modell geschaffen [80]. Die vierte Vorstudie

beschäftigte sich mit den intraartikulären Druckverteilungen und Maximalbelastungen am physiologischen ovinen Femur, sowie nach unterschiedlich starker Cam-Korrektur [81].

2.6.2 Auswahl des Modells

Für die Studien wurden Schafe als Modell gewählt, weil ihre Hüfte in vielen wichtigen Punkten vergleichbar mit der menschlichen ist. Die Schafhüfte hat, wie der Mensch, ein hufeisenförmiges Acetabulum und ein ringförmiges Labrum (Abb.2.1.1.1 und 2.1.2.1). Des Weiteren besteht beim Schaf keine bekannte Prädisposition für früh einsetzende Arthrose [82, 83].

Die intraartikulären Druckverteilungen, die Druckverhältnisse am proximalen Femur, sowie der maximale und durchschnittliche Stress, der auf die ovine Hüfte ausgeübt wird, ist mit der humanen Hüfte vergleichbar [84].

Ausserdem sind Schafe in grosser Stückzahl mit gleichmässiger Grösse, ähnlichem Gewicht und Alter, sowie gleichem Geschlecht verfügbar. Damit ist die Wahrscheinlichkeit reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten sehr hoch.

Besonders nützlich für dieses Versuchs-Modell ist die, mit reduziertem Femurkopf-Hals-Offset einhergehende, ‚Coxa recta‘-Morphologie des proximalen Femurs, die beim Schaf natürlicherweise und beim Menschen im Zuge des Cam-Impingements auftritt (Abb. 2.6.2.1).

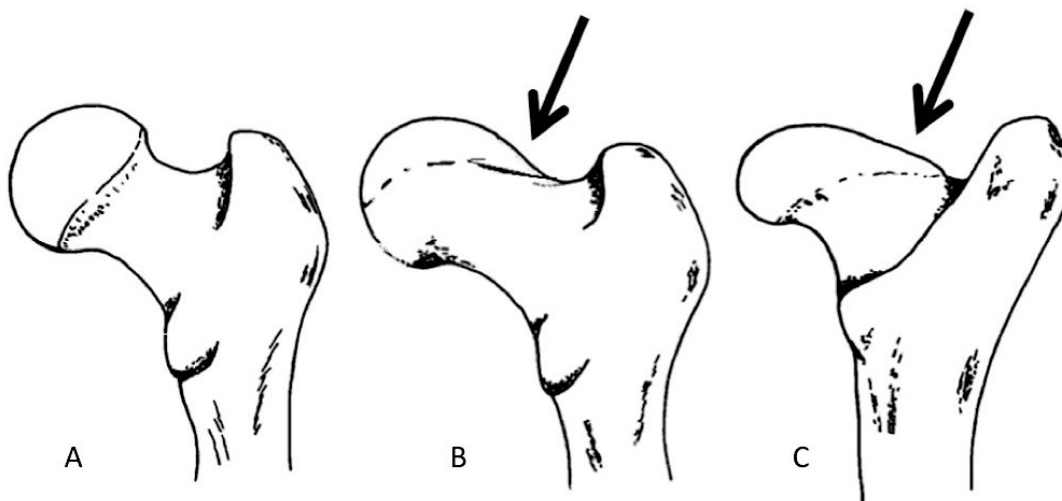


Abb. 2.6.2.1: Vergleich Femurkopf Mensch und Schaf. A: Normaler menschlicher Femur. B: Cam-Pathomorphologie beim menschlichen Femur. C: Normaler Schaffemur mit natürlich auftretender Asphärizität des Femurkopfes (Coxa recta). (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.6.3 Induktion des FAI im Schafmodell

Die vorangegangenen Studien (vgl. 2.6.1) hatten die Grundpfeiler für eine sichere und reproduzierbare Methode der FAI-Induktion gelegt [78-80]. Durch eine Varusosteotomie am Femur kann der asphärische Anteil des Femurs so gekippt werden, dass der Femurkopf-Hals-Übergang mit dem Acetabulum in einen mechanischen Konflikt gerät (Abb.2.6.3.1).

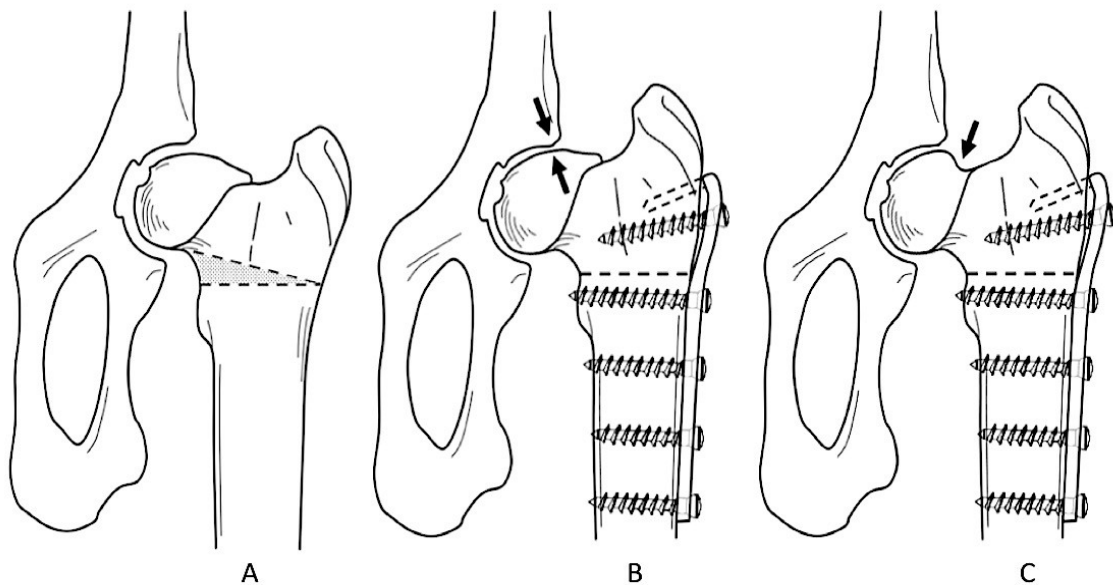


Abb: 2.6.3.1: Induktion des FAI beim Schaf. A: Schaffemur mit asphärischem Femurkopf – die Keilosteotomielinien sind bereits markiert. B: Der Knochenkeil der varisierenden Osteotomie ist entfernt und das Cam-Impingement zwischen Femur und Acetabulum induziert. C: Offsetkorrektur, der Impingement-Konflikt zwischen Femur und Acetabulum wurde wieder korrigiert. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

Mittels dieser bereits in der ersten Vorstudie etablierten FAI-Induktion [78] konnte dann in der Folgestudie der histologische Mankinscore mit biochemischen dGEMRIC-, T2-, sowie T2*- MRT-Sequenzen verglichen werden. Das Ziel war es, Knorpelschäden so früh wie möglich zu detektieren und zu quantifizieren. Die dGEMRIC-Sequenzen eigneten sich sehr gut zur Früherkennung einer Knorpeldegeneration, da in dieser Studie die Korrelation zwischen dem histologischen Mankinscore und den dGEMRIC-Werten der untersuchten Hüftgelenke gezeigt wurde [79]. Ausserdem wurde mittels einer anderen Studie zur Blutgefässversorgung des Schaf-Femurkopfes festgestellt, dass in der superioren Asphärizität keine Gefässe verlaufen und so eine Offset-Korrektur im Schafmodell ohne die Gefahr einer Femurkopfnekrose möglich ist (Abb. 2.1.2.3).

Zusätzlich wurde die Belastbarkeit des Schaffemurs nach der Offset-Korrektur am Femurkopf-Hals-Übergang untersucht (Abb. 2.6.3.2 und Abb. 2.6.3.3.). Dabei wurden unterschiedlich tiefe Osteochondroplastien von drei, sechs und neun mm Tiefe produziert. Die kontralaterale Gliedmasse stellte jeweils die Kontrolle dar. Auf dieser Basis wurden die Femora servohydraulischen Kompressionstests unterzogen. Mittels dieser Studie konnte gezeigt werden, dass zwar die Resistenz mit tiefergehender Osteochondroplastie abnimmt, aber in jedem Fall einer normalen Belastung im Alltag der Tiere Stand hält und somit eine sichere chirurgische Technik repräsentiert [81, 85].

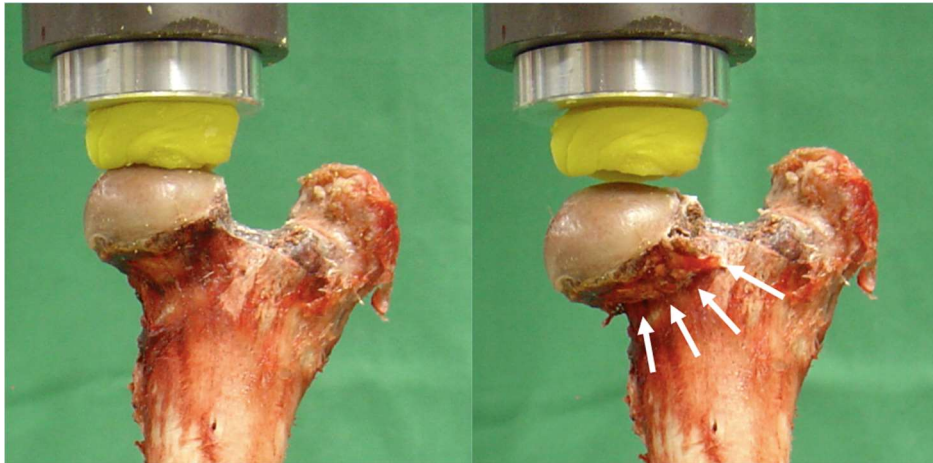


Abb. 2.6.3.2: Aufbau der biomechanischen Belastungstests. Der Femurkopf wird einem stetig steigenden Druck ausgesetzt, bis er am Halsbereich frakturiert (Pfeile). (Aus: [81]).

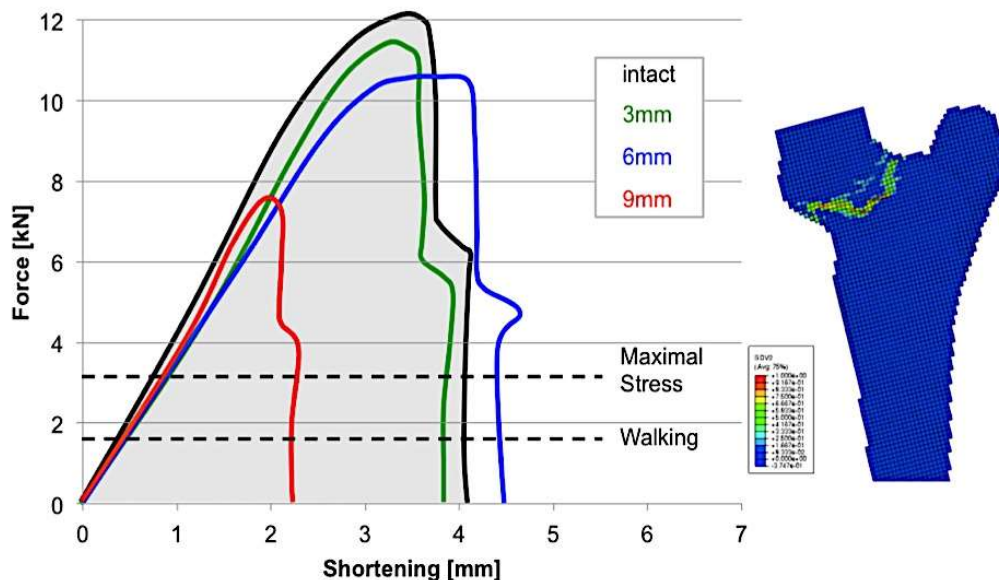


Abb. 2.6.3.3: Belastungstests am Femur. Es wird so lange Druck auf den Femurkopf gegeben, bis es zu einer Fraktur des Femurhalses kommt. Es wurden Femora mit unterschiedlichen Korrekturtiefen (schwarz: keine Korrektur, grün: 3 mm Tiefe, blau: 6 mm Tiefe, rot: 9 mm Tiefe) verwendet. Der Stress beim Laufen und der Maximalstress (gestrichelte Linien) ist sehr viel geringer als die angewendete Kraft bei der die Frakturen entstehen. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz)

2.6.4 Ähnlichkeiten mit dem humanen Cam-Impingement

Dass sich das Schaf besonders gut als Tiermodell für Studien des Femoroacetabulären Impingements und damit einhergehender Arthrose eignet, liegt zum einen an den bisher aufgeführten Punkten und zum anderen daran, dass das Schaf eine Art Zeitraffer-Modell darstellt. Im Schafmodell werden innerhalb eines Jahres Schäden an Gelenkknorpel und Labrum sichtbar, die beim Menschen in etwa einem Jahrzehnt entstehen. Im Folgenden wurden vergleichend Schäden von Schaf und Mensch aufgeführt (Abb. 2.6.4.1 - 2.6.4.7) [78].

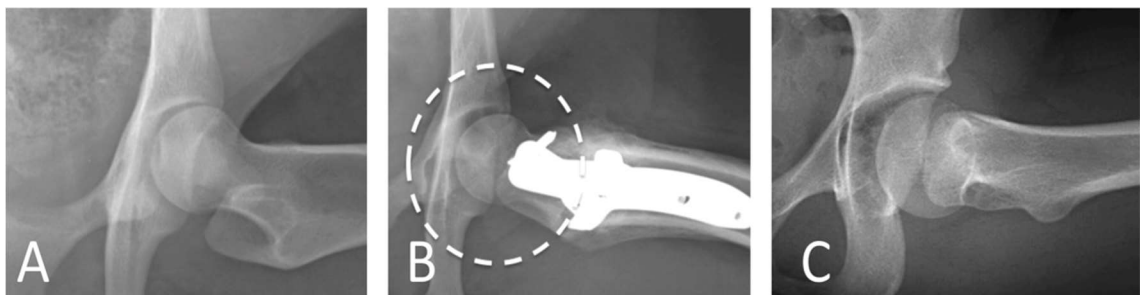


Abb. 2.4.6.1; Subluxation Schaf. A: Physiologische Schafhüfte mit kongruentem Gelenkspalt. B: Subluxation (gestrichelter Kreis) des Hüftgelenks nach FAI-Induktion beim Schaf. Die Platte der Keilosteotomie ist zu sehen. Der Gelenkspalt ist sichtbar breiter als bei A. C: Subluxation bei menschlicher Hüfte beim Spagat. (Aus: [47])

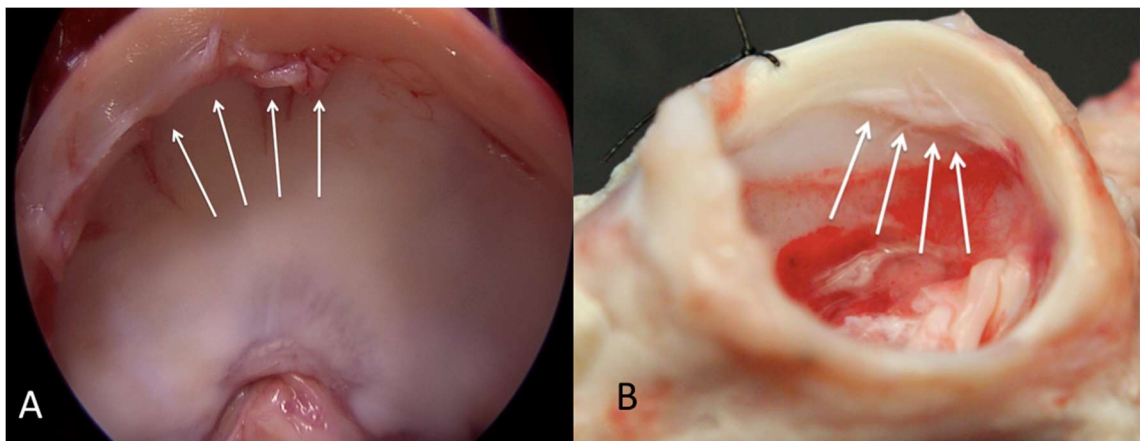


Abb. 2.4.6.2: Aufgefranstes Labrum am chondrolabralen Übergang. A: Humanes Labrum während einer Arthroskopie. Fransiges, fisseliges Labrum (weisse Pfeile) durch das wiederholte Einschieben des asphärischen Femurkopfes und die damit verbundenen Scherkräfte. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz). B: Aufgefranstes Labrum (weisse Pfeile) beim Schaf. Der Schaden kommt genauso zustande wie beim humanen FAI.

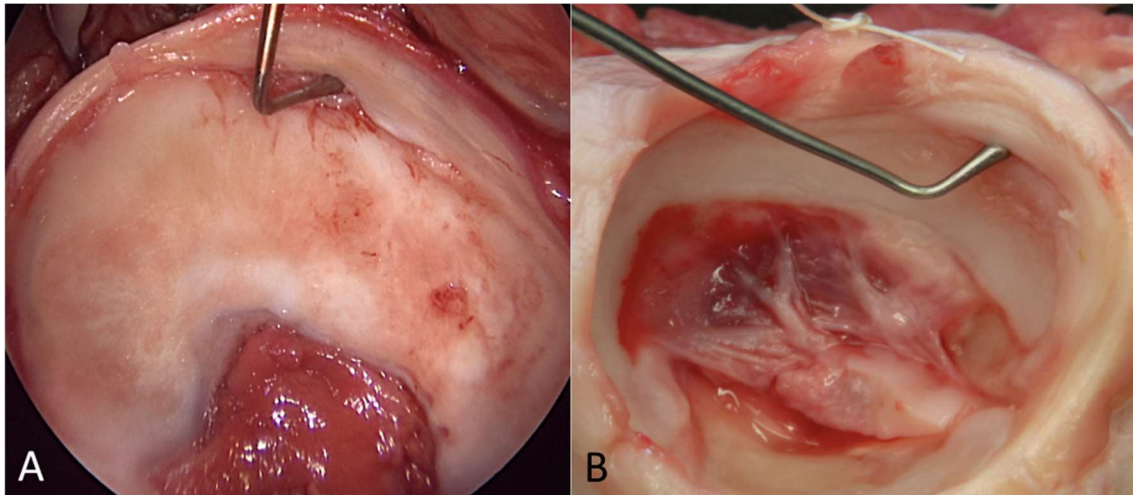


Abb. 2.4.6.3: Chondrolabrale Separation. A: Humanes Acetabulum während einer Arthroskopie mit Zusammenhangstrennung zwischen Labrum und acetabulärem Knorpel. Die Sonde zeigt die chondrolabrale Separation an. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz). B: Zusammenhangstrennung (Sonde) zwischen Labrum und Knorpel des Acetabulums beim Schaf.

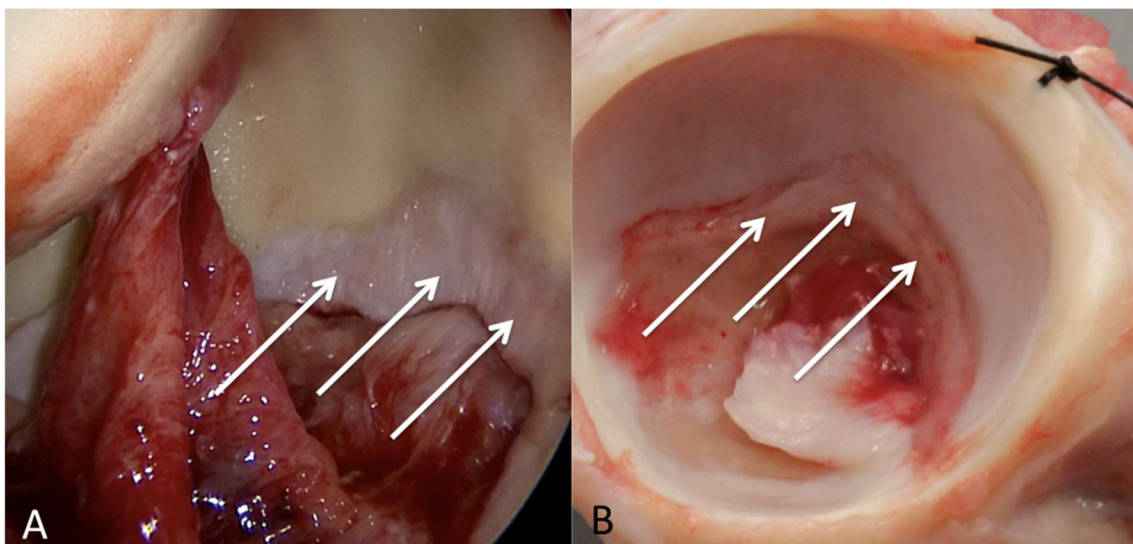


Abb. 2.4.6.4: Zentraler Osteophyt. A: Humanes Acetabulum mit zentralem Osteophyten (Pfeile), aufgenommen im Zuge einer chirurgischen Hüftluxation. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz). B: Ovines Acetabulum zentralem osteophytärem Schaden (Pfeile).

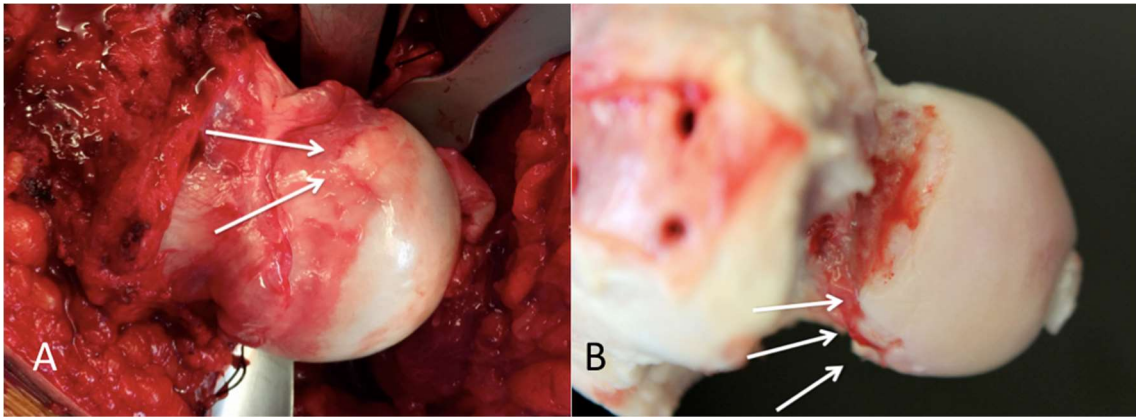


Abb. 2.4.6.5: Femoraler Osteophyt. A: Humaner Femurkopf mit Osteophyt (Pfeile) im Zuge einer OP aufgenommen. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz). B: Oviner Femurkopf mit sehr ähnlicher osteophytärer Veränderung am Femurkopf (Pfeile).

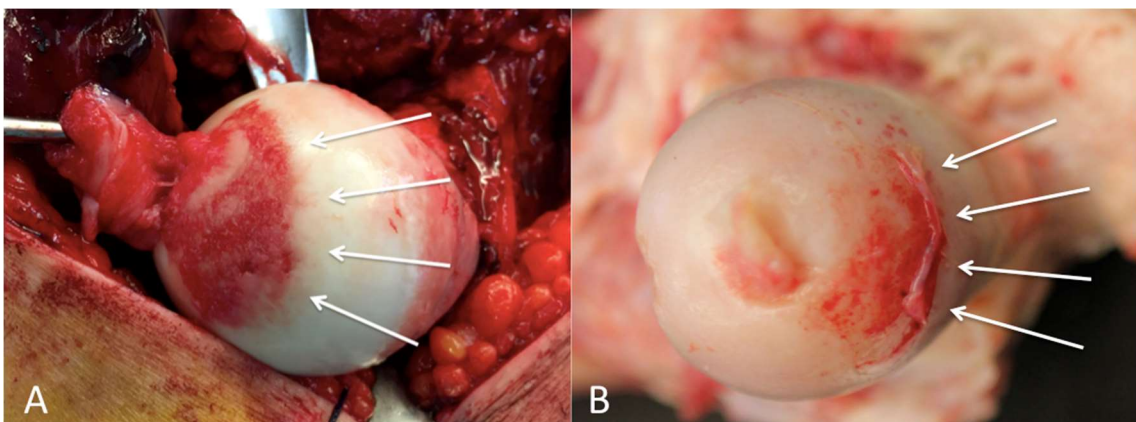


Abb. 2.4.6.6: Perifoveoläre Läsion. A: Humaner Femurkopf mit massiver perifoveolärer Läsion (Pfeile) auf intraoperativer Aufnahme. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz). B: Oviner Femurkopf mit perifoveolärem Schaden (Pfeile). Der Knorpel hängt z.T. noch in Fransen weg.

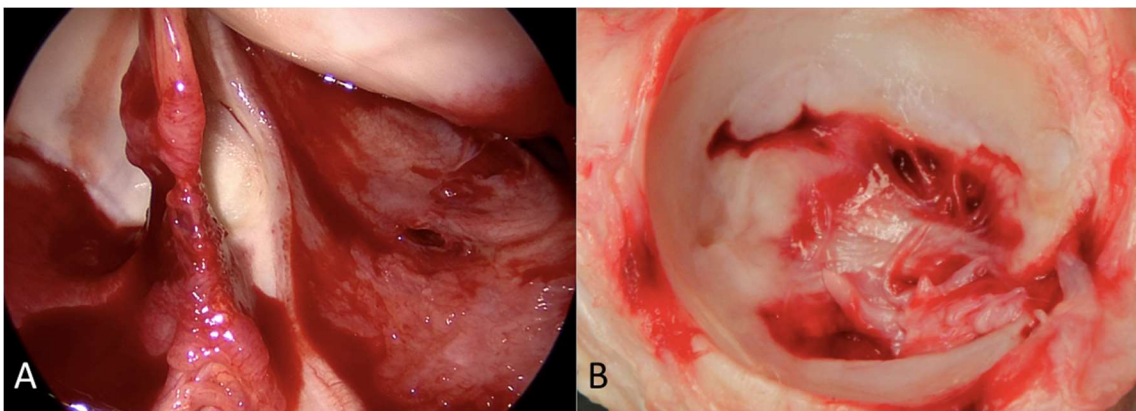


Abb. 2.4.6.7: Synovialitis. A: Humanes Hüftgelenk mit Entzündung der innersten Schicht der Gelenkkapsel, Membrana synovialis. Aufnahme im Zuge einer chirurgischen Hüftluxation (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz). B: Ovines Acetabulum mit Synovialitis.

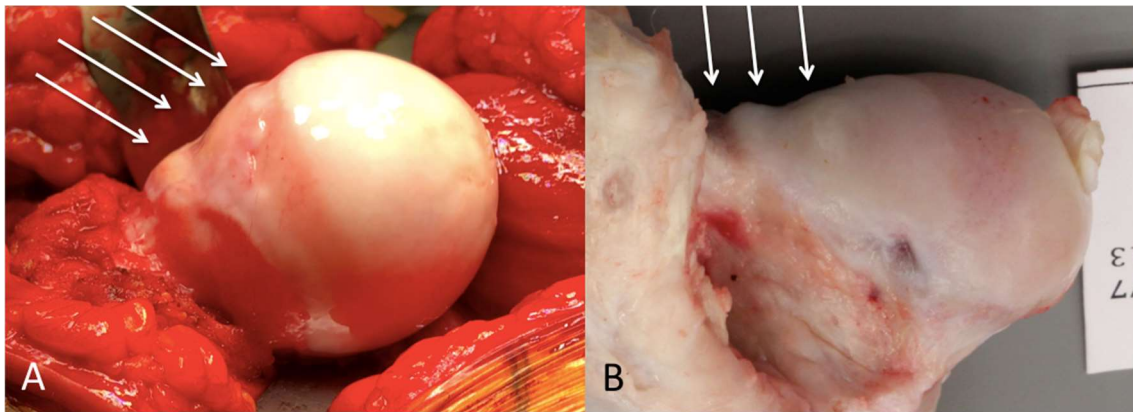


Abb. 2.4.6.8: Saddleback-Deformität. A: Humaner Femurkopf mit Sattelartiger Zubildung am Kopf-Hals-Übergang. Aufnahme im Zuge einer Hüftluxation (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital Bern, Schweiz). B: Oviner Femurkopf mit sehr ähnlicher Saddleback-Deformität am Übergang zwischen Femurkopf und -hals.

2.7 Osteoarthrose bei FAI

Im Zusammenhang mit Arthrose klagen die Patienten über Schmerzen im Bereich des betroffenen Gelenks. Ein Ausstrahlen des Schmerzes in weitere Bereiche ist häufig. Die Beweglichkeit des Gelenks wird mit fortschreitender Erkrankung zunehmend eingeschränkt. Arthrose ist ein multifaktorielles Geschehen. Man geht davon aus, dass die Entstehung von Arthrose sowohl genetischer [86], immunologischer [87], biologischer [88] als auch biomechanischer [29] Natur sein kann.

Man unterscheidet die primäre und sekundäre Arthrose. Bei der primären Arthrose kommt es in Folge von fortschreitendem Alter zu verminderter Chondrozytenaktivität und somit zu Abbau des Knorpelgewebes [89]. Sekundär auftretende Arthrose kann durch Verletzungen, Entwicklungsstörungen oder metabolische bzw. entzündliche Veränderungen hervorgerufen werden [90].

Die bei jungen, oft sehr aktiven Erwachsenen früh auftretende Arthrose im Hüftgelenk wurde lange als idiopathisch eingestuft. Mittlerweile ist bekannt, dass durch den mechanischen Konflikt zwischen Acetabulum und Femur bei den Impingement-Morphologien Schäden an Labrum und Knorpel entstehen und so eine frühzeitige sekundäre Arthrose auftreten kann [29, 91, 92].

In einem gesunden Gelenk bzw. Knorpel herrscht ein Gleichgewicht zwischen Synthese und Abbau der extrazellulären Matrix. Diese Balance ist bei Arthrose gestört (Abb.2.7.1).

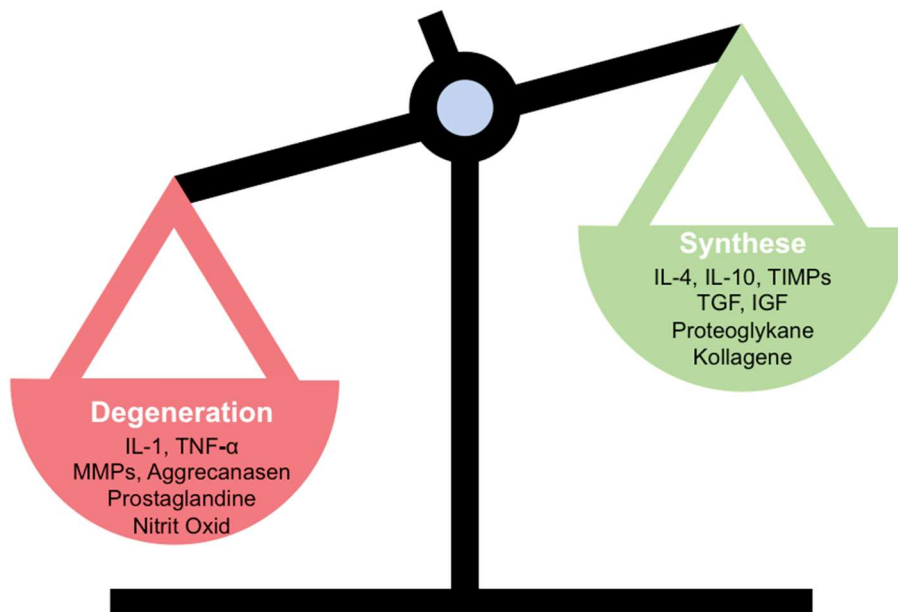


Abb. 2.7.1: Knorpel bei Arthrose. Es besteht eine Inbalance zwischen Degeneration und Synthese. IL = Interleukin, MMPs=Matrix-Metalloproteinasen, TIMPs = Tissue Inhibitors of Metalloproteinases, TGF = Transforming growth factor, IGF = Insulin-like growth factor

Generell verläuft die Entstehung von Arthrose auf struktureller, matrix-basierter, mechanischer und zellulärer Ebene (Tab. 2.7.1).

Arthrose bedingte Veränderungen in...	
Struktur	
<ul style="list-style-type: none"> • Auffaserung und Zusammenhangstrennungen des Knorpels bis zur Exposition des subchondralen Knochens, später auch Osteophyten und Knochenzysten • Verlust von Gewebe, der Knorpel wird bis zum kompletten Gewebsverlust ausgedünnt • Bildung von faserknorpeligem Ersatzgewebe 	
Matrix	
<ul style="list-style-type: none"> • Initialer Anstieg des Wassergehalts im Knorpel • Zusammenhangstrennung der Kollagenstruktur • Progressive Degeneration und Verlust der Proteoglykane und Hyaluronan • Progressive Degeneration und Verlust von Kollagen 	
Mechanik	
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Permeabilität und Verlust der Druckelastizität 	
Zellen	
<ul style="list-style-type: none"> • Initialer Anstieg synthetischer und proliferativer Aktivitäten der Chondrozyten • Chondrozytenverlust • Erhöhte Aktivität von degenerativen Enzymen • Fibroblasten werden sichtbar in Regionen mit faserknorpeligem Ersatzgewebe 	

Tab. 2.7.1: Verlauf der degenerativen Prozesse. Die Veränderungen beziehen sich auf Struktur, Matrix, Mechanik und Zellen des Knorpels im Zuge der Arthrose.

Die Degeneration des Knorpels verläuft in zwei Phasen: Eine Synthesephase, in der die Chondrozyten versuchen die geschädigte extrazelluläre Matrix zu reparieren und eine degenerative Phase in der die Chondrozyten Enzyme bilden, die die Extrazellulärmatrix zersetzen [93].

Durch Fehlbelastung des Gelenks setzen Chondrozyten Entzündungsmediatoren frei, wie die Zytokine IL-1, TNF- α , IL-17 und IL-18 und sorgen so für eine Aktivierung der Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) wie Kollagenasen (MMP-1, MMP-13), Stromelysine (MMP-3, MMP-10, MMP-11) und Gelatinase (MMP-2, MMP-9). Werden die Glykosaminoglykane durch Stromelysine verkürzt und zersetzt, verlieren sie die Wasserbindungskapazität, das Netz wird permeabler und der Knorpel verliert damit seine Druckelastizität [94-96].

Als Reaktion auf die Reizung und Schädigung, sowie Cytokinfreisetzung wird ausserdem die Expression von Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Chondrozyten angeregt. COX-2 katalysiert die Reaktion von Arachidonsäure zu Prostaglandin E₂ (PGE₂) [93]. In gesundem Knorpel ist PGE₂ so gut wie gar nicht vorhanden [97]. Im arthrotischen Knorpel aber sorgt PGE₂ für die Hemmung der Proteoglykan-Synthese und Degeneration des Typ-II-Kollagens, sowie der Aggrekane [98]. Zusätzlich wird aus den Chondrozyten mit Nitrit Oxid (NO) ein weiterer Entzündungsmediator frei. NO hemmt ebenfalls die Proteoglykan- und Kollagensynthese, aktiviert Metalloproteinasen und stimuliert die Apoptose von Chondrozyten bzw. deren Entzündungsreaktionen [99].

Bei den FAI Morphologien unterscheidet sich der Verlauf zur Entstehung von Arthrose durch die Art des Impingements. Beim Cam-Impingement schiebt sich der asphärische Kopf bei Flexion der Hüfte zwischen das Labrum und den Knorpel ein und verursacht so Scherkräfte, die den Knorpel erweichen, ausdünnen und auffasern und das Labrum vom Knorpel separieren. Dabei wird das Labrum gedehnt, nach aussen gedrückt und der Knorpel zentral komprimiert. So entstehen die Schäden wie Knorpeldelamination, sowie chondrolabrale Separationen und Ablösung des Labrums vom Pfannenrand im anterioren Bereich.

Beim Pincer-Impingement entsteht die Degeneration eher zirkumferentiell. Bei Flexion wird das Labrum zwischen Acetabulumrand und Femur eingeklemmt und gequetscht: die komprimierenden Kräfte werden kreisförmig auf den Knorpel des Acetabulums übertragen, die am Übergang zu Schäden bis zur Ossifikation führen können [24].

2.8 Intraartikuläre Hyaluronsäure als Massnahme

Die Therapiemöglichkeiten von Arthrose sind aufgrund der Komplexität der pathophysiologischen Vorgänge eingeschränkt. Die internationale Osteoarthritis Research Society (OARSI) hat dazu Guidelines veröffentlicht, die medikamentöse, physiotherapeutische und chirurgische Massnahmen empfehlen [100]. NSAID's (Nicht-steroidale Entzündungshemmer) werden am häufigsten als symptomatische Therapie bei Arthrose verschrieben, sind aber wegen ihrer umfassenden Nebenwirkungen schwierig in der Langzeitanwendung [101].

Innerhalb der letzten Jahrzehnte wurden zunehmend intraartikuläre Injektionen von antiinflammatorischen, chondroprotektiven und potentiell chondroregenerativen Substanzen angewendet. Verwendet wurden u.a. Kortikosteroide, anti-inflammatorische bzw. analgetische Wirkstoffe, polymerisiertes Kollagen und Hyaluronsäure.

Hyaluronsäure (HA) ist sowohl von der United States Food and Drug Administration (US FDA), als auch der European Medicines Agency (EMA) als nicht-invasive Behandlungsmethode für Arthrose anerkannt. In den Guidelines des American College of Rheumatology von 2012 wird die Behandlung mit Hyaluronsäure allerdings weder empfohlen, noch davon abgeraten [102]. Der jährliche Gewinn durch den Verkauf von Hyaluronsäure-Produkten liegt in den Vereinigten Staaten bei 1 Milliarde Dollar [103]. HA kann sowohl intraartikulär als auch oral angewendet werden. Der Vorteil der intraartikulären Injektion ist, dass sie direkt im Gelenk ihre Wirkung entfaltet und so systemische Nebenwirkungen minimiert werden können [104].

HA ist Teil der extrazellulären Matrix und kommt natürlicherweise im Knorpel und in der Synovia vor. Sie ist ein hochmolekulares Polysaccharid mit einer Masse von 6500-10900 kDa, bestehend aus N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure (Abb. 2.8.1) [105].

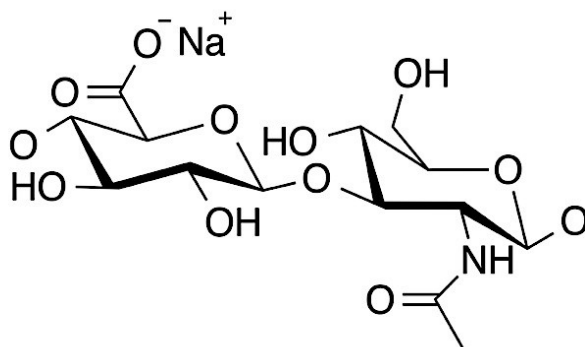


Abb. 2.8.1: Strukturformel der Hyaluronsäure. Das intraartikulär injizierbare Polysaccharid besteht aus N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure.
Aus: <https://de.wikipedia.org/wiki/Hyaluronsäure>

HA ist die Grundstruktur an die sich Proteoglykane anheften. Letztere bestehen aus Glykosaminoglykanen, Chondroitinsulfat und Keratansulfat. Sie sind stark negativ

geladen, ziehen damit Kationen an und sind somit Ursache der Wasserbindung im Knorpel. Durch die hohe Wasserbindungskapazität wird ein Quelldruck erzeugt, der für die Druckelastizität des Knorpels verantwortlich ist (Abb.2.8.2).

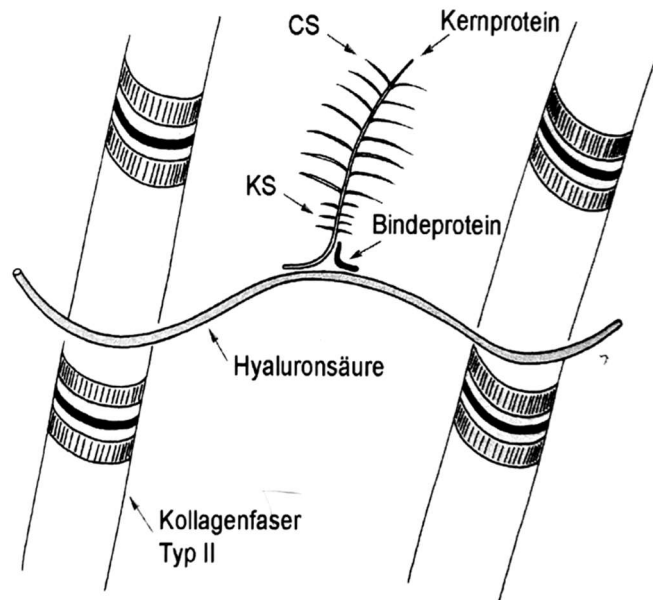


Abb. 2.8.2: Aggrecan-Hyaluron-Aggregat.

Hyaluronsäure fungiert als Verbindungsstück zwischen Kollagenfasern. An der Hyaluronsäure hängen Aggrecane, die sich aus einem Kernprotein und einer Reihe an unverzweigter Polysaccharidketten (CS=Chondroitinsulfat, KS=Keratansulfat) zusammensetzen. CS und KS sind Glykosaminoglykane, die eine hohe Anzahl an negativen Ladungen besitzen. Aus der negativen Ladung und der damit verbundenen Anziehung von Kationen resultiert eine hohe Wasserbindungskapazität. Diese erhält den Quelldruck des hyalinen Knorpels und hält ihn druckelastisch (Aus: [78]).

HA hat eine Reihe verschiedener Funktionen: sie fungiert als Schmiermittel, spielt eine entscheidende Rolle bei der Protein- und Wasserbindung und ist ein Regulator verschiedener Zellaktivitäten wie neutrophile Chemotaxis, Proliferation von Makrophagen, Phagozytose und der Angiogenese [106-108].

Bei intraartikulärer Anwendung soll das Polysaccharid stimulierend auf die Regeneration des Knorpels, die Wiederherstellung der Viskoelastizität der Synovia und die Produktion von HA durch die Synoviozyten wirken. Ausserdem wird die Degeneration der extrazellulären Matrix, im Speziellen der Proteoglykane und Kollagenfasern, mittels biochemischer Signalwege (Abb. 2.8.3) gehemmt [109, 110].

Darüber hinaus beugt HA der Apoptose von Chondrozyten vor, hemmt die Knorpeldegeneration und entzündliche, intraartikuläre Prozesse [111], sowie die Expression von MMP und Cox-2 [112].

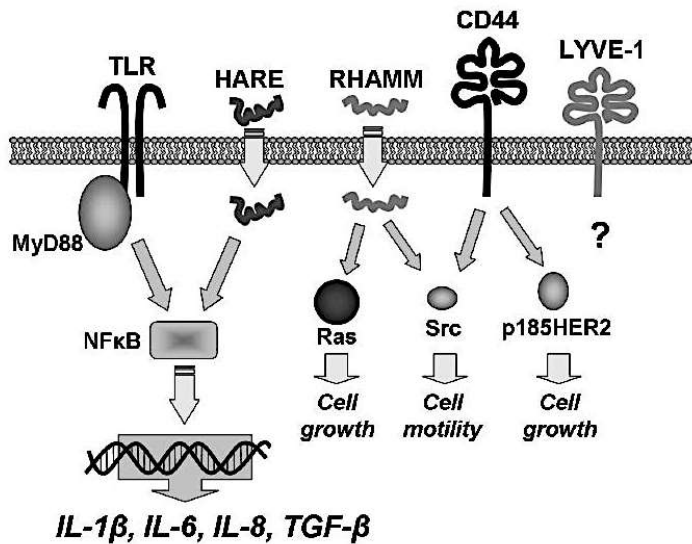


Abb. 2.8.3: Biochemische Signalwege von HA in Zellen.
 TLR = Toll-like Rezeptor,
 HARE = Hyaluronon Rezeptor für Endozytose,
 RHAMM = Rezeptor für hyaluronmedierte Mobilität,
 CD44 = Antigen = Typ-1-Transmembran-Rezeptor,
 LYVE-1 = Rezeptor 1 am Endothel von Lymphgefäßen,
 MyD88 = Myeloid differentiation primary response gene88, NFκB = nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B Cells, Ras = Protein, Src = kinase, p185HER2 = Tyrosinkinase p 185 human epidermal growth factor receptor 2, IL = Interleukin, TGF-β = transforming growth factor beta (Aus: [113]).

Bei Arthrose sinkt der Gehalt an Proteoglykanen, das Molekulargewicht der Hyaluronsäuremoleküle und ihre Konzentration in der Synovialflüssigkeit [114].

Bei intraartikulär applizierten HA-Präparaten unterscheidet man zwischen tierischer und biofermentierter Herkunft. Dabei sind die bakteriell produzierten Produkte preiswerter und haben weniger Nebenwirkungen [115].

Die verschiedenen intraartikulär angewendeten Präparate variieren vor allem in Bezug auf ihr Molekulargewicht, welches aber keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg zu haben scheint [116]. Für milde bis moderate Osteoarthritis wurde zum Teil eine Verbesserung der Symptome und der Gelenkfunktion berichtet [117].

HA wird im Gelenk schnell wieder abgebaut. Die Verweildauer variiert zwischen einigen Tagen für lineare Moleküle [118] und mehrere Wochen für verzweigte HA [119, 120].

Die Wirkungszeit von HA-Präparaten kann durch das Beimischen von Antioxidantien, wie z.B. Sorbitol (Abb.2.8.4) verlängert werden [121, 122].

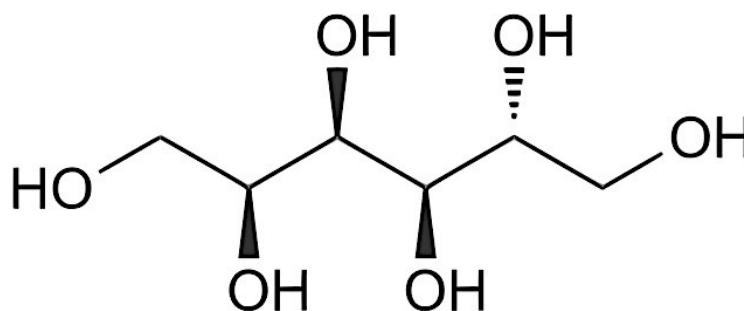


Abb. 2.8.4: Strukturformel von Sorbitol. Dabei handelt es sich um ein Antioxidans, das die Effekte von intraartikulär injizierter Hyaluronsäure verstärkt. Aus: <https://de.wikipedia.org/wiki/Sorbit>

In der Synovialflüssigkeit befindet sich eine hohe Anzahl an freien Sauerstoffradikalen, die die injizierte Hyaluronsäure schnell abbauen und so die Verweildauer des Stoffes verkürzen. Dieses Problem wird durch das Antioxidans Sorbitol verbessert, indem es den Abbau von Hyaluronsäuremolekülen verlangsamt [122].

Für Arthrose im Kniegelenk gibt es bereits einige Studien, die über den Erfolg der Hyaluronsäuretherapie berichten [123, 124]. Im Hüftgelenk dagegen wurden bisher wesentlich weniger Studien durchgeführt. Die vorliegenden publizierten Daten weisen auf sehr unterschiedliche Studiendesigns hin mit zum Teil kontroversen Ergebnissen zur therapeutischen Wirkung der intraartikulären Hyaluronsäureinjektion vor (Tab. 2.8.1) [117, 125].

Einer von vielen möglichen Faktoren für diese variierenden Ergebnisse ist möglicherweise der unterschiedlich hohe Gehalt an Hyaluronidase, dem Enzym, das Hyaluronsäure zuerst spaltet und dann vollständig abbaut [125], aber auch die Unterschiede der verwendeten Produkte, die variable Anzahl der Injektionen und vor allem die subjektiven Bewertungsparameter. Hier wäre eine messbare Methode wie eine histologische Untersuchung oder Bildgebung (MRT) wertvoll. Keines der untersuchten Arzneimittel wurde mit einem Antioxidans kombiniert. Um eine objektive Aussage machen zu können sind prospektive doppelblinde Studien mit längerer Laufzeit, zeitlich festgelegten Follow-Ups, einer definierter Anzahl von Injektionen, mit Placebogruppe und einem Arzneimittel mit HA und Antioxidantien nötig.

Autor	Studie	Anzahl Patienten	Anzahl Injektionen	Vergleich	Follow up (Monate)	Verbesserung Schmerz
Vad [126]	Prospektiv	22	3	-	12	VAS verbessert
Berg [127]	Prospektiv	31	1	-	3	kein Bericht
Caglar-Yagci [128]	Prospektiv	14	3	-	3	VAS verbessert
Tikiz [129]	RCT	48	3	Na-Hyaluronat	6	VAS verbessert
Qvistgaard [130]	RCT	88	3	NaCl/Prednisolon	3	kein Unterschied zur NaCl-Gruppe
Gaston [131]	Prospektiv	13	3	-	6	kein Bericht
Rennesson-Rey [132]	Prospektiv	55	1	-	6	VAS verbessert
Richette et al. [133]	RCT	85	1	NaCl	3	VAS verbessert
Migliore et al. [134]	RCT	42	2	Mepivacain	6	VAS verbessert
Spitzer et al. [135]	RCT	312	2	Prednisolon	-	-
Eyigör [136]	Prospektiv	21	3	-	6	VAS verbessert
Atchia et al. [137]	RCT	57	1	NaCl/Prednisolon	2	kein Unterschied zur NaCl-Gruppe
Battaglia et al. [138]	RCT	100	3	PRP	-	VAS verbessert
Dallari et al. [139]	RCT	80	3	PRP	12	WOMAC verbessert

Tab. 2.8.1: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse von Hyaluronsäurebehandlungen im Hüftgelenk. RCT = Randomized controlled trial Studie, NaCl = Natrium-Chlorid, VAS = Visuelle Analogskala = subjektive Angabe von Schmerz durch Patienten auf einer Skala, WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index = subjektive Angabe von Schmerz durch Patienten durch Fragebogen. Tabelle angelehnt an ein systematisches Review [125].

3 Fragestellung und Hypothese

3.1 Fragestellung

Es sollte untersucht werden, ob eine Coxarthrose, hervorgerufen durch ein chirurgisch induziertes Impingement im Schafmodell, durch ein Hyaluronsäure/Sorbitolpräparat (Synolis VA, NaHa20mg/ml, Sorbitol 40mg/ml, APTISSEN S.A., Plan-Les-Ouates, Schweiz) in ihrem Verlauf verlangsamt oder verhindert werden kann.

3.2 Hypothesen

1. Die makroskopisch evaluierte Knorpeldegeneration ist signifikant geringer bei den Tieren, die Synolis VA intraartikulär injiziert bekamen im Vergleich zu Kontrolltieren, denen NaCl injiziert wurde.
2. Der dGEMRIC-Index ist signifikant höher bei den Tieren der Behandlungsgruppe als bei den Schafen der Kontrollgruppe.
3. Der Tönnis Grad ist signifikant kleiner bei den Tieren der Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Schafen der Kontrollgruppe.

3.3 Variable

Unabhängige und abhängige Variablen:

Unabhängige Variablen sind:

- Alter
- Geschlecht
- Lahmheitsgrad

Abhängige Variablen sind:

- Makroskopische Evaluation
- dGEMRIC Index
- Tönnis Grad

4 Material und Methoden

4.1 Aufbau der Hauptstudie

Für die Studie wurden 36 Schafe randomisiert in 3 Gruppen mit jeweils 12 Schafen eingeteilt, wovon jeweils sechs mit Testitem (Hyaluronsäure mit Sorbitol) und sechs mit Referenzitem (NaCl) behandelt wurden (Abb. 3.1.1).

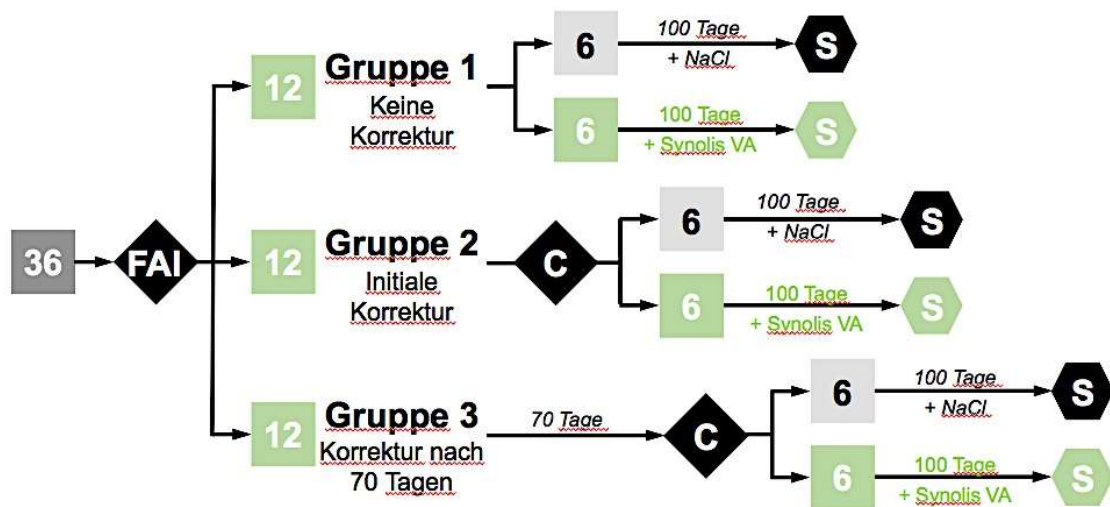


Abb. 3.1.1: Einteilung der Schafe in Behandlungsgruppen. 36 Tiere sind Teil der gesamten Studie und bekommen alle eine FAI-Induktion linksseitig. Die rechte Gliedmasse ist die individuelle Kontrollseite innerhalb eines Individuums. Gruppe 1 erhält keine Offsetkorrektur, Gruppe 2 erhält die Korrektur-OP initial zusammen mit der Induktion des Impingements. Gruppe 3 wird nach 70 Tagen der Korrektur-OP unterzogen. Insgesamt überleben die Tiere 100 (Gruppe 1 und 2) bzw. 170 (Gruppe 3) Tage. Jede Gruppe bestand aus 12 Tieren, von denen jeweils 6 Schafe das Hyaluronsäure-Sorbitol-Präparat Synolis VA intraartikulär und 6 Schafe zur Kontrolle NaCl-Injektion injiziert bekamen. FAI = Femoroacetabuläres Impingement, C = Korrektur, S = Sacrifice/Euthanasie der Tiere.

In der Studie wurden zwei Operationsmethoden angewendet:

1.) FAI (Femoro-acetabuläres Impingement)-Induktion:

Hier handelt es sich um eine OP-Methode, bei der mithilfe einer Keilosteotomie und einer Plattenfixation ein Femoro-acetabuläres Impingement vom Cam-Typ induziert wird.

2.) Cam-Korrektur

In dieser Operation wird ein Teil vom Femurkopf bzw. -hals mit einer Kugelfräse entfernt, sodass die Asphärizität des Femurkopfes bestmöglich korrigiert wird.

Durchgeführt wurden sowohl die Induktion des FAI als auch die Korrektur jeweils am linken Bein der Tiere, da die projektspezifische Osteosyntheseplatte (JOSSI AG, Islikon, Schweiz) für das linke Bein entwickelt worden war. Die rechte Seite diente als Kontrolle. Die Tiere wurden gemäss der Gruppeneinteilung (Abb. 3.1.1) entweder initial (Gruppe 2), nach 70 Tagen (Gruppe 3) oder nie (Gruppe 1) der Korrekturoperation unterzogen. Dementsprechend dauerte die Überlebenszeit der Schafe nach der FAI-Induktion aus Gruppe 1 und 2 100 Tage und der Tiere aus Gruppe 3 170 Tage. Nach der entsprechenden Überlebenszeit erfolgte die Euthanasie,

Bildgebung (CT, Röntgen und MRI), makroskopische Beurteilung des Knorpels beider Hüftgelenke sowie die Probenentnahme. Den Tieren der einzelnen Gruppen wurden zur Hälfte jeweils in der Erst-OP intraartikulär das zu testende Hyaluronsäurepräparat (Synolis VA, NaHa20mg/ml, Sorbitol 40mg/ml, APTISSEN S.A., Plan-Les-Ouates, Schweiz) oder sterile Kochsalzlösung (NaCl 0.9%, B Braun Medical AG, Sempach, Schweiz) injiziert. Bei der Hyaluronsäure handelt es sich um eine Formulierung aus linearer Hyaluronsäure kombiniert mit Sorbitol als Antioxidans.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Daten der 12 Schafe aus Gruppe 1 (Abb. 3.1.2).



Abb. 3.1.2: Tiergruppe, mit der sich die vorliegende Monographie beschäftigt. 12 Tiere bekamen eine FAI-Induktion, sie erhielten keine Impingement-Korrektur als 2. OP, 6 Tiere bekamen jeweils das Hyaluronsäurepräparat Synolis VA intraartikuläre injiziert, 6 Tiere erhielten als Kontrolle NaCl, ihre Überlebensdauer beträgt 100 Tage (S = Sacrifice day = Euthanasie des Tieres)

4.2 Versuchstiere

Für diese Arbeit wurden insgesamt 12 adulte weibliche Weisse Schweizer Alpenschafe mit einem Alter von 14 bis 37 Monaten (Durchschnittsalter 30 Monate) und einem Körpergewicht zwischen 51,7 kg und 72,0 kg (Durchschnittsgewicht 59,6 kg) eingesetzt. Alle Tierexperimente wurden von der Kantonalen Tierversuchskommission des Bundesamtes für Veterinärwesen des Veterinäramts Zürich genehmigt (Bewilligungsnummern: 02/2014 und 99/2017). Die Tiere stammen aus der Herde des Instituts. Alle Schafe wurden beim Ankauf mit einem Alter von ca. 6 Monaten einer gründlichen klinischen Untersuchung unterzogen und nur bei gutem Allgemeinzustand, sowie einer negativen Blutuntersuchung auf Maedi/Visna-Antikörper in die Versuchstierherde aufgenommen. Vorbeugend wurden die Tiere mit Ovilis®Heptavac P ad us. vet. s.c. (2 ml, Vetarinaria AG Zürich, Schweiz) gegen Pasteurellen- und Clostridien sowie mit Footwax® (MSD Animal Health GmbH, Luzern, Schweiz) gegen Moderhinke geimpft. Diese Impfungen wurden 4-6 Wochen nach dem Ankauf und danach jährlich im Frühjahr wiederholt. Der Gesundheitszustand der Tiere wurde in sechswöchigen Abständen durch eine Tierärztin/ einen Tierarzt überprüft, sowie eine Klauenpflege durchgeführt. Im Frühjahr und Herbst wurden alle Schafe geschoren.

Ausserdem wurde viermal im Jahr eine Kotuntersuchung auf mögliche Parasiten durchgeführt. Abhängig von den Ergebnissen und der Resistenzlage wurde die Herde mit Monepantel (Zolvix®) und Triclabendazol/Levamisolhydrochlorid (Endex®, 1 ml/10kg, Novartis, Basel, Schweiz) entwurmt, sowie zweimal jährlich Doramectin (Dectomax®, 0,2mg/kg, Pfizer AG, Zürich) zur Bekämpfung von Ektoparasiten gegeben.

4.3 Operation

4.3.1 Präoperatives Management

Spätestens sieben Tage vor der ersten Operation wurden die Versuchstiere zur Akklimatisierung in die institutseigenen Stallungen transportiert und dort bei Ankunft klinisch untersucht und gewogen. Ausserdem wurde den Tieren innerhalb der Akklimation Blut mittels des Vacutainer-Systems (Vacurette®, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster, Österreich) aus der Vena jugularis entnommen und eine Hämatologie aus EDTA-Blut, sowie eine Blutchemie aus Serum erstellt. Damit konnte das Anästhesie- und Operationsrisiko besser eingeschätzt und möglichst geringgehalten werden. 24 h präoperativ wurden die Tiere bei Wasser ad libitum gefastet, um Reflux und eventuelles Aspirieren von Panseninhalt bei der Anästhesie zu vermeiden. Allen Tieren wurde ein Mikrochip (RID RF-Identification Technology, Data Mars AG, Lugano, Schweiz) an der linken Halsseite implantiert, sowie eine Ohrmarke mit der individuellen Studiennummer eingezogen.

4.3.2 Anästhesie

Die Sedation der Schafe wurde nach vorangegangener Allgemeinuntersuchung mit Xylazin (0.1mg/kg KGW i.m., Xylazin® Streuli ad us. vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und Buprenorphin (0.01mg/kg KGW i.m. Temgesic®, Essex Chemie AG Luzern, Schweiz) durchgeführt.

30 Minuten nach der Sedation wurde dem Schaf nach Scheren, Reinigung und Desinfektion des Halsbereiches ein Venenverweilkatheter (BD Angiocath™, Becton Dickison Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA) in die Jugularvene gelegt und dieser mit pseudomonofilem, nicht resorbierbarem Nahtmaterial (Supramid 2/0®, Braun Surgical, S.A.Rubi, Spain) an der Haut fixiert.

Nach Setzen des Katheters wurde prophylaktisch Benzylpenicillin (30000IE/kg KGW i.v., Penicillin natrium Streuli ad us vet, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und

Gentamycin (4mg/kg KGW, i.v., Vetagent® ad us. vet., MSD Animal Health GmbH, Luzern, Schweiz) injiziert.

Ausserdem wurde ein Entzündungshemmer in Form von Carprofen (4mg/kg KGW, i.v., Rimadyl®, Zoetis Schweiz GmbH, Zürich) und Tetanus Serum (ml/Tier s.c., Tetanus Serum Intervet, MSD Animal Health GmbH, Luzern) zur passiven Immunisierung verabreicht.

Danach wurde die Anästhesie eingeleitet mit Ketaminhydrochlorid (3-5 mg/kg KGW i.v., Ketanarkon 100 ad us. vet., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) zusammen mit Midazolam (0.1mg/kg KGW i.v., Midazolan Sintetica, Sintetica S.A., Mendrisio, Schweiz). Propofol (0.4-0.6mg/kg KGW i.v. Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi (Schweiz) AG, Oberdorf, Schweiz) wurde bei Bedarf nachdosiert,

Nach Feststellen der Intubationsfähigkeit der Tiere wurde der Bereich des Larynx mit Lidocain-Spray (Xylocain Spray 10%, AstraZeneca, Zug, Schweiz) lokal betäubt und das Tier zur Prävention von Reflux oder Aspiration von Pansensaft intubiert.

Anschliessend wurde die Anästhesie durch Inhalation mit 1-1.5% Isofluran (Attane™, Isoflurane ad us. vet., Provet AG, Lyssach, Schweiz) in Sauerstoff mit einem Flow von 2/1 Sauerstoff/Air und konstante Propofol-Applikation mittels Spritzenpumpe mit der Dosierung 1 mg/kg KGW/h (Propofol 1% MCT Fresenius, Fresenius Kabi, Oberdorf, Schweiz) aufrecht erhalten.

Um ein optimales Schmerzmanagement zu gewährleisten wurde präoperativ eine Epiduralanästhesie auf Höhe des Foramen lumbosacrale mit Morphin (0.1mg/10 kg KGW verdünnt auf 2 ml sterile Kochsalzlösung, Mophin-HCL, Sintetica S.A., Mendrisio, Schweiz) durchgeführt.

Bei Beginn der Operation wurde den Tieren Rocuronium (0.06mg/kg KGW i.v., bei Bedarf nachdosiert mit 0.03mg/kg KGW, Rocuronium Fresenius 50mg/5ml, Fresenius Kabi, Oberdorf, Schweiz oder Esmeron® 50mg Rocuronium/5ml, MSD MERCK SHARP &DOHME AG, Luzern, Schweiz) zur Muskelrelaxation verabreicht. Demzufolge wurden die Schafe anschliessend beatmet. Während des operativen Eingriffs wurden die Tiere ausserdem mittels Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung via arteriellem Katheter überwacht. Zusätzlich wurde den Schafen eine Pansensonde geschoben um Ruktus- bzw. Wiederkäuaktionen zu vermeiden. Damit die Tiere ihre Körpertemperatur von ca 38,5°C beibehalten, wurden sie mit einer beheizbaren Wärmedecke im nicht-sterilen Bereich zugedeckt.

4.3.3 Bildgebung

4.3.3.1 Präoperative Bildgebung

Nach Einleiten der Anästhesie und endotrachealer Intubation wurden die Tiere in das Grosstier-CT (Somatom Sensation open, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland, Syngo CT 2009E, 08872017, Seriennummer: 494434, Erhalten: 2005) des Tierspitals Zürich transportiert und dort ein nativer CT-Scan gefahren. Das Tier befand sich dafür in Rückenlage. Die Beine des Schafes wurden in voller Extension fixiert (Abb. 4.3.3.1.1).



Abb. 4.3.3.1.1: Lagerung Schaf beim CT. Das Tier befindet sich in Rückenlage in Schaumstofflagerungshilfen. Die Beine sind mit Hilfe von Klebeband in Extension fixiert.

Anschliessend wurden von allen Tieren mindestens zwei ventro-dorsale Röntgenaufnahmen angefertigt. Bei den Tieren, die bis zum 03.10.2017 operiert wurden, erfolgte dies in der Radiologie-Abteilung der Vetsuisse Fakultät Zürich.

Ab dem 03.10.2017 wurden diese Aufnahmen mit der institutseigenen digitalen Röntgenplatte (FDR D-Evo II D35, Fujifilm (Switzerland) AG, Dielsdorf, Schweiz, Seriennummer: 67151100, erhalten am: 14.10.2017) in Kombination mit dem portablen Röntgengerät (Orange 8016HF, inserted x-ray tube: Model: Superior SXR-80-14/10P, Focal spot 1.0mm x 1.0mm, Raymed, medical xray, Düringen, Schweiz) erstellt.

Eine Aufnahme wurde in Rückenlage bei 30° Flexion der Hüfte und ca. 20° Abduktion der Beine angefertigt (Abb. 4.3.3.1.2). Die zweite erfolgte ebenfalls in Rückenlage wobei die Femora so gelagert wurden, dass der Knochen möglichst im 90° Winkel zur Wirbelsäule stand (Abb. 4.3.3.1.3). Die gleichen Aufnahmen wurden auch jeweils vor und nach der Cam-Korrektur angefertigt.

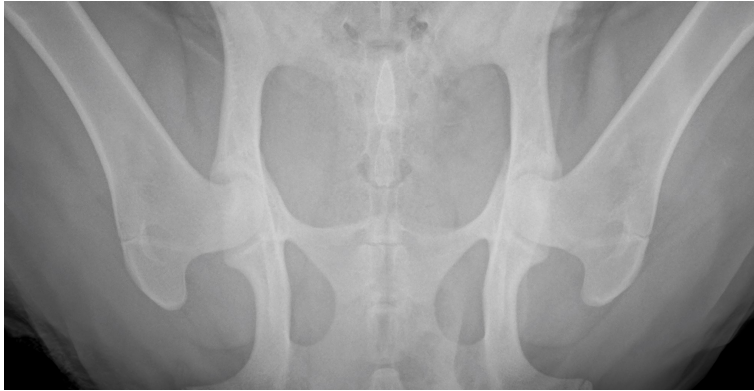


Abb. 4.3.3.1.2: Erste Röntgenaufnahme vor der 1. OP. Das Schaf liegt auf dem Rücken mit der Platte dorsal anliegend. Die Hüfte befindet sich in ca. 30° Flexion (Schaf Nr. 77.32)



Abb. 4.3.3.1.3: Zweite Aufnahme vor der 1. OP. Die Platte liegt wieder dorsal an. Das Schaf liegt auf dem Rücken in Froschposition, wobei beide Femurknochen lateral zeigen und ca. im 90° Winkel zur Wirbelsäule stehen (Schaf Nr. 77.32)

4.3.3.2 Postoperative Bildgebung:

Nach der Operation wurden von allen Tieren zwei weitere Röntgenaufnahmen erstellt. Die Lagerung erfolgte wie präoperativ bereits beschrieben (Abb. 4.3.3.2.1. und Abb. 4.3.3.2.2).



Abb. 4.3.3.2.1: Erste Röntgenaufnahme nach der 1. OP. Das Schaf liegt auf dem Rücken mit der Platte dorsal anliegend. Die Hüfte befindet sich in ca. 30° Flexion (Schaf Nr. 77.32). An der linken Gliedmasse wurde die Osteosyntheseplatte mittels Schrauben angebracht. Die Klammer zum Verschluss der äussersten Hautschicht ist ebenfalls zu erkennen. Die Osteotomieenden des Femurs stehen exakt aufeinander.



Abb. 4.3.3.2.1: Zweite Aufnahme nach der 1.OP. Die Platte liegt wieder dorsal an. Das Schaf liegt auf dem Rücken in Froschposition, wobei beide Femurknochen lateral zeigen und ca. im 90° Winkel zur Wirbelsäule stehen (Schaf Nr. 77.32). An der linken Gliedmasse wurde die Osteosyntheseplatte mittels Schrauben angebracht. Die Klammer zum Verschluss der äussersten Hautschicht sind ebenfalls zu erkennen.

Durch das Anfertigen der prä- und postoperativen Röntgenaufnahmen sollten die FAI-Induktion, die korrekte Reposition der Osteotomieenden und die korrekten Schraubenlängen dokumentiert werden.

4.3.4 Chirurgischer Eingriff

4.3.4.1 FAI Induktion

Lagerung:

Nachdem das linke Hinterbein bis zum Sprunggelenk geschoren wurde, erfolgte die Lagerung in Rechtsseitenlage mit der zu operierenden (linken) Gliedmasse oben.

Zur richtigen Positionierung des Beins wurde ein Kissen zwischen die Hintergliedmassen gelegt und das Bein so gelagert, dass das Knie eine leichte Valgusstellung sowie Innenrotation aufwies, wodurch das Femur waagrecht lag und die Platte streng lateral am Knochen platziert werden konnte (Abb. 4.3.4.1.1 und Abb. 4.3.4.1.2).



Abb. 4.3.4.1.1: Lagerung zur FAI-Induktion kaudale Ansicht. Der Trochanter major und das Knie des Tieres befinden sich mittels Lagerungshilfe (orange) auf gleicher Höhe.



Abb. 4.3.4.1.2: Lagerung zur FAI-Induktion laterale Ansicht. Das Bein des Schafes ist mit Hilfe der Lagerungsmatte (orange) nach innen rotiert.

Der Operationsbereich wurde grosszügig mit Hibiscrub (Chlorhexidingluconat 4%, CPS Cito Pharma Services, Uster, Schweiz) gereinigt und mit Ethanol 70% (Hänseler AG, Herisau, Schweiz) desinfiziert.

Eingriff (Bild-Dokumentation im Anhang, Abb. 2.1.1.1 - 2.1.1.18):

Nach Identifikation der anatomischen Landmarken (Trochanter major, Spina iliaca anterior superior, Knie, Tuber ischiadicum) erfolgte der gerade Hautschnitt zentriert über dem Trochanter major. Nach Spalten der Subcutis und der Fascia superficialis wurde der Tractus iliotibialis dargestellt.

Die Inzision des Tractus iliotibialis erfolgte distal kranial des M. biceps femoris und proximal im Septum zwischen M. biceps femoris und M. gluteus superficialis.

Die Bursa trochanterica wurde inzidiert, der N. ischiadicus identifiziert und geschont. Nach einer L-förmigen Inzision des Ursprungs des M. vastus lateralis am Tuberculum innominatum des Trochanter major wurde der M. vastus lateralis von kaudal her mobilisiert und der Femurschaft mit Eva-Haken dargestellt. Im Unterschied zum Menschen müssen bei diesem Subvastuszugang keine Perforansarterien ligiert werden[80]. Die Präparation erfolgte nach superior bis zum Unterrand des M. gluteus minimus.

Durch Auflegen der Osteosyntheseplatte konnte die Osteotomiestelle identifiziert und markiert werden. Der Trochanter minor und die Osteotomiestelle wurden subperiostal mit einem Raspatorium dargestellt und das umliegende Gewebe mit Eva-Haken geschützt. Der Cutting-Guide wurde montiert, wobei der proximale Dorn in den Trochanter major eingeschlagen wurde. Distal erfolgte die Fixation mittels einer Klemme um den Femurschaft. Mit einer oszillierenden Säge wurde die Keilosteotomie vollzogen, wobei der distale Schnitt zuerst durchgeführt wurde. Der bewegliche Schlitten des Cutting-Guides wurde anschliessend 1mm nach proximal versetzt, um

einen exakten Beginn der zweiten Osteotomie zu garantieren. Die Basis des 15° Keils sollte auf Höhe des Trochanter minor lokalisiert sein. Der Keil wurde in toto entfernt. Zur Osteosynthese wurde eine studienspezifische designte, winkelstabile 3.5 mm Platte auf die Osteotomiestelle platziert und in der korrekten Stellung zuerst mit Kirschner-Drähten proximal der Osteotomie provisorisch in Position gehalten. Die Reposition erfolgte unter manueller Kontrolle. Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, dass bei der Positionierung der Osteotomieenden die Trans-Cortices der beiden Knochenteile exakt aufeinander stehen, da sonst dem Konstrukt die nötige Stabilität und Abstützung fehlt und das Risiko einer postoperativen Fraktur erhöht ist (Abb. 4.3.4.1.3).

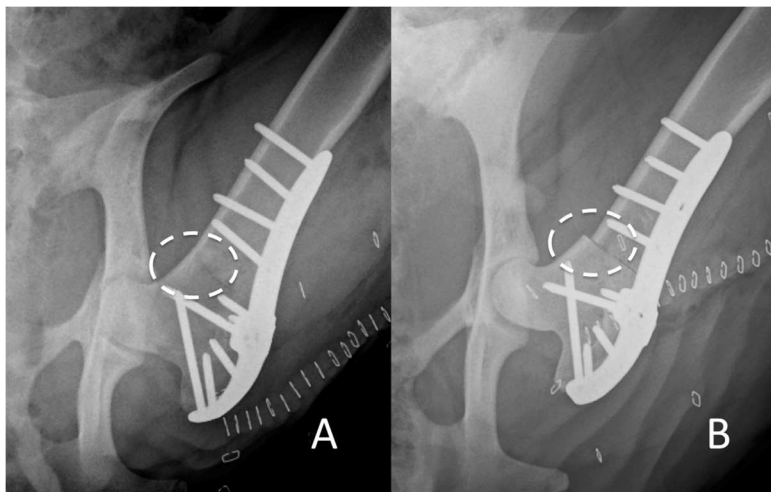


Abb. 4.3.4.1.3: Korrekte Positionierung der Osteotomieenden bei der Keilosteotomie. A = medial exakt aufeinander stehende Osteotomieenden (Schaf Nr. 77.32). B = hohe Frakturgefahr durch medial versetzt stehende Frakturenenden (Schaf Nr. 77.48)

Dann wurden nacheinander die zehn Schrauben platziert, wobei zuerst alle im distalen Fragment fixiert wurden. Hier wurden alle Schrauben durch beide Cortices fixiert. Das Gewinde der winkelstabilen Schrauben wurde mit einem speziellen Gewindeschneider (Abb. 4.3.4.1.4 und Abb. 4.3.4.1.5) geschnitten, welcher durch eine Verlängerung in der Grösse des Bohrers ein vollständig achsengerechtes Gewindeschneiden erlaubte. Anschliessend wurden die Schrauben im proximalen Teil fixiert. In diesem Fragment wurden die Schrauben jedoch nur unicortical fixiert und deren Längen nach einem genauen Mess-Schema ausgewählt (Anhang, Abb. 2.1.1.12).

Nach Fixieren der Platte mittels Verschraubung konnten die Kirschner-Drähte entfernt werden. Anschliessend wurde je nach Gruppenzugehörigkeit entweder 1ml des Testitems (Synolis VA) oder 1ml des Referenzitems (NaCl) intraartikulär injiziert. Danach wurde der M. vastus lateralis mit einem resorbierbarem Faden der Stärke 2-0 (Vicryl™, geflochten, resorbierbar, Johnson&Johnson international, Diegem, Belgien) auf Höhe seines Ursprungs am Trochanter major mit einer modifizierten Mason-Allen-Naht an der Platte refixiert. Anschliessend erfolgte der Verschluss des Tractus iliotibialis und der Fascia superficialis mittels fortlaufender Naht, sowie einer ebenfalls

fortlaufenden Intrakutan-Naht jeweils mit einem resorbierbarem Faden der Stärke 2-0 (Vicryl™, geflochten, resorbierbar, Johnson&Johnson international, Diegem, Belgien). Der finale Wundverschluss erfolgte durch Wundklammern (Appose™ ULC AutoSuture™, Slim Body Skin Stapler, Mansfield, USA).



Abb. 4.3.4.1.4: Verschiedene Gewindeschneider. Links gewöhnlicher Gewindeschneider, rechts studienspezifisch optimierter Gewindeschneider mit Verlängerung distal. So erhält man während des Schneidens mehr Führung, da er mit dem distalen Ende bis in das Plattenferne Loch der kontralateralen Kortex reicht. So ist zum einen das Schneiden des Gewindes stark vereinfacht und zum anderen durch die ruhige und stabile Art des Gewindeschneidens das Risiko einer Femurfraktur oder einer Knochenabsplitterung während der Manipulation stark verringert.

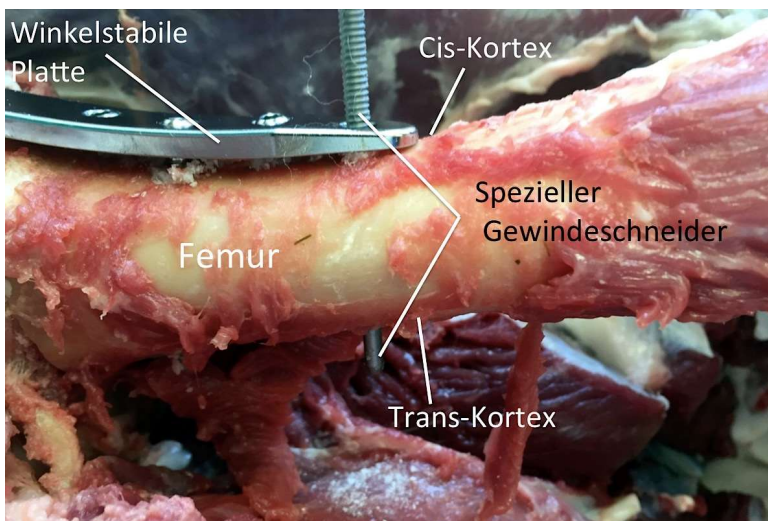


Abb. 4.3.4.1.5: Spezieller Gewindeschneider während eines Kadavertestes. Der Gewindeschneider ist durch die distale Verlängerung des Instruments bis zur Trans-cortex sehr viel stabiler als herkömmliche Gewindeschneider.

4.3.4.2 Cam-Korrektur

Der Zugang erfolgt wie bei der Erst-OP. Durch kaudales Retrahieren des M. biceps femoris wurde das Intervall zwischen M. gluteus medius/minimus und vastus lateralis freigelegt. Dadurch wurde der M. gluteus minimus sichtbar, welcher abgelöst und mit Hilfe von Nahtmaterial provisorisch angeschlungen wurde. So wurde die Gelenkscapsel zugänglich gemacht. Um freie Sicht auf den Femurkopf zu erhalten, wurde die Kapsel T-förmig inzidiert. Mit dem Skalpell wurden die Ränder des zu resezierenden Bereichs am dorsalen Übergang vom Femurkopf und -Hals markiert und anschliessend mit einem

hydraulischen Air Pen Drive entfernt. Besonders wurde dabei auf die Gefässe, die den Femurkopf versorgen, geachtet (Abb. 2.1.2.3). Es wurde so viel entfernt, dass der Femurkopf ohne das impingement-typische Anschlagen des Femurkopf/-Hals-Übergang am Acetabulumrand zu bewegen war und somit eine sphärische Konturierung des Femurkopfes erreicht wurde.

Die Wunde wurde abschliessend unter Refixation des M. gluteus minimus routinemässig verschlossen und eine Decknaht angebracht (vgl. Beschreibung 4.3.4.1).

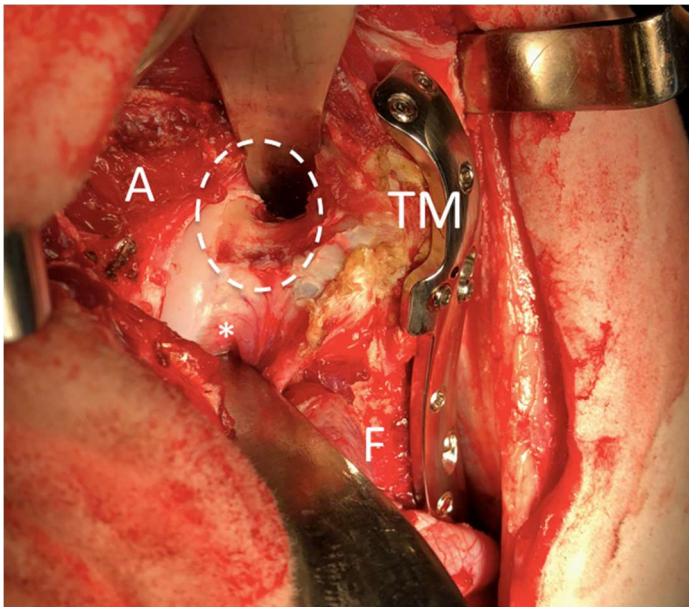


Abb. 4.3.4.2.1: Schaf 77.51 mit Cam-Korrektur. Der Bereich, in welchem der impingierende asphärische Anteil abgetragen wurde, ist umkreist. A = Acetabulum, F = Femurschaft, TM = Trochanter major, * = Retinakuläre Gefässe

4.3.5 Postoperatives Management

Postoperativ wurden Röntgenaufnahmen angefertigt, um den Sitz der Platte bzw. den Bereich der Osteotomie darzustellen (siehe Kapitel 4.3.3.2 Postoperative Bildgebung).

Nach Erstellen der Aufnahmen wurden die Schafe extubiert, wenn sie selbstständig atmeten und der Schluckreflex vorhanden war. Dann wurden sie im Liegen auf einer Trage in den Stall transportiert und dort direkt in ein unterstützendes Netzsystem (Abb. 4.3.5.1) in einer Einzelbox gehängt. Die Tiere wurden durch Tierärztinnen/Tierärzte überwacht und betreut, bis sie selbstständig Heu fressen und stehfähig waren.

Das Hängesystem (entwickelt von Ruedi Keller, Grosstierrettungsdienst Vetsuisse Fakultät Zürich) verhindert, dass sich die Tiere hinlegen. Dies ist nötig, da insbesondere beim Aufstehen die Scherkräfte im Bereich der Osteotomie besonders gross sind und so das Risiko einer Fraktur in diesem Bereich stark erhöht wäre. Die Tiere können sich ansonsten im Stall bewegen. Zum Entlasten der Gliedmassen und Ruhen können sich die Tiere in das Hängesystem legen (Abb. 4.3.5.1). Im Hängesystem sollten die Tiere

planmässig vier Wochen verbleiben. 10/12 Tieren konnten nach vier Wochen herausgenommen werden. 1/12 Tieren musste wegen anhaltender Lahmheit 2 Wochen länger, als veranschlagt, also insgesamt 6 Wochen, im Hängesystem unterstützt werden. 1/12 Schafen musste wegen konstanter Lahmheit die gesamten 100 Tage im Hängesystem verbleiben.

Während der Haltung in Einzelboxen bestand zu jeder Zeit Sichtkontakt und Berührungsmöglichkeiten zu anderen Schafen. Wenn es weiterhin der Zustand und das Temperament der Tiere ermöglichte, wurden sie nach 5-6 Wochen postoperativ vergesellschaftet und zu zweit oder zu dritt in einer grösseren Box gehalten. Das Allgemeinbefinden der Tiere wurde mindestens zweimal täglich geprüft und die Lahmheit (Grad 1-5, Tab. 4.3.5.1) durch Tierärzte oder speziell ausgebildete Personen beurteilt. Die Beurteilung der Lahmheit von Grad 1-5 ist in der Orthopädie der Tiermedizin ein gängiges System und wurde aus überwachungs- und betreuungstechnischen Gründen angewendet. So konnte das Befinden der Tiere objektiv zwischen den unterschiedlichen betreuenden Tierärzten kommuniziert werden.



Abb. 4.3.5.1: Schaf in speziell entwickeltem Hängesystem. In diesem Bild befindet sich das Tier in Entlastungsposition. Dabei wird das Gewicht von den Beinen auf das Netz übertragen und das Tier entlastet die vier Gliedmassen.

Im Abstand von 4 - 6 Stunden intramuskulär erhielten die Tiere das Analgetikum Buprenorphin (0.01mg/kg KGW i.m. Temgesic®, Essex Chemie AG Luzern, Schweiz) für 3 Tage sowie Paracetamol (1ml/kg KGW, i.v. Fresenius Kabi, Oberdorf, Schweiz) verdünnt mit 0.9%NaCl als Infusion intravenös 2x täglich für mindestens 3 Tage.

Zusätzlich wurde als Analgetikum und Antiphlogistikum Carprofen (4mg/kg KGW i.v. oder s.c.) alle 24 Stunden für mindestens 7 Tage verabreicht. Je nach Schmerzanzeichen der Tiere wurde die analgetische bzw. antiphlogistische Therapie verlängert. Dabei wurde auf Verhaltensweisen geachtet, die auf Schmerz beim Schaf hindeuten, wie z.B.

auf der Stelle trippeln, Umsehen nach operierter Gliedmasse, kein oder mangelnder Appetit, kein oder mangelndes Wiederkäuen, Zähne knirschen.

Die bereits vor der Operation begonnene Antibiotikagabe wurde als Infektionsprophylaxe mit Benzylpenicillin (30.000IU/kg KG i.v.) alle 12 Stunden und Gentamicin (4mg/kg KG i.v.) alle 24 Stunden für 4 weitere Tage fortgeführt.

Sämtliche Befunde und Medikamentengaben wurden durch die jeweils verantwortliche Person schriftlich in den Tierakten dokumentiert.

4.4 Euthanasie und postmortale Untersuchungen

4.4.1 Euthanasie

Die Gruppe von Tieren, die in dieser Arbeit behandelt werden (Gruppe 1, siehe Abbildung 3.1.2), wurde ca. 100 Tage nach der FAI Induktion euthanasiert. Dazu wurde ihnen nach Scheren, Reinigung und Desinfektion des Halsbereiches ein Venenverweilkatheter (BD Angiocath™, Becton Dickison Infusion Therapy Systems Inc., Sandy, Utah, USA) in die Jugularvene gelegt und mit pseudomonofilem, nicht resorbierbarem Nahtmaterial (Supramid 2/0®, Braun Surgical, S.A.Rubi, Spain) an der Haut fixiert.

Danach wurde den Tieren Blut abgenommen, anschliessend zentrifugiert und das erhaltene Serum wurde dann für weiterführende biochemische Untersuchungen in einem Cryoröhrchen (CryoTube™Vials, Thermo Fischer Scientific, Roskilde, Dänemark) von 1.0 ml bei -80° C eingefroren. Die Untersuchung des Serums ist nicht Bestandteil dieser Arbeit.

Im Folgenden wurde den Schafen Gadobensäure (0.4 ml/kg KGW i.v. Multihance® 0.5 mmol/ml Fertigspritzen, BRACCO SUISSE SA, Manno, Schweiz) als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie verabreicht und die Tiere anschliessend eine Stunde lang in Bewegung gehalten, damit sich das Kontrastmittel gut verteilen konnte.

Vor der anschliessenden Bildgebung wurden die Tiere mit Pentobarbital (Esconarkon®, 40 - 60 ml/ Tier, i.v., Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) euthanasiert.

Nach der Injektion des Pentobarbitals wurde das Tier mindestens eine Minute durch eine Tierärztin oder einen Tierarzt mit einem Stethoskop auf Lebenszeichen wie Herzschlag oder Atmung abgehört.

4.4.2 Postmortale Untersuchungen

4.4.2.1 Röntgen

Nachdem auskultatorisch der Tod festgestellt worden war, wurden zwei ventrodorsale Röntgenbilder angefertigt (Details Lagerung und Bilder siehe Kapitel 4.3.3.1 präoperative Bildgebung und 4.3.3.2 postoperative Bildgebung).

4.4.2.2 Computertomographie

Nach dem Röntgen wurde der Operationszugang lateral am Femur eröffnet und das Implantat entfernt, um Implantat-bedingte Artefakte zu reduzieren. Die Wunde wurde anschliessend provisorisch mit wenigen Einzelheften vernäht und dann ein Nativ-CT der Hüfte gefahren. Die Lagerung entsprach der präoperativen Lagerung (siehe Kapitel 4.3.3.1 präoperative Bildgebung).

4.4.2.3 Magnetresonanztomographie

Als Vorbereitung für das MRI wurde die Wirbelsäule im Intervertebralspalt auf Höhe der hinteren Lendenwirbel mit einem scharfen Messer quer durchtrennt und dann das Becken in der Symphyse längs durchgesägt.

Um Lufteinschluss im Gewebe zu vermeiden, wurden danach beide Hintergliedmassen jeweils mit haushaltsüblicher Frischhaltefolie fest umwickelt. Der Transport vom Sezierraum zum MRI erfolgte in einer Styropor-Wärmebox. Dazu wurden Einmalhandschuhe mit handwarmen Wasser befüllt und zusammen mit den Hintergliedmassen in eine verschliessbare Styroporbox gelegt.

Das MRI wurde mit dem Magnetresonanztomographen (Ingenia 3T, Philips, Medical Systems AG, Zürich, Schweiz) der Radiologieabteilung des Tierspitals Zürich durchgeführt. Dazu wurde eine Kniespule eingesetzt, in der das Bein lateromedial mit dem Kniegelenk nach oben und dem Femurkopf zum Magnetresonanztomographen hingewandt gelagert wurde. Das Protokoll umfasste eine coronale TSE T2-gewichtete Sequenz zur Detektion von Frakturen oder Nekrosen, eine 2D PD-gewichtete radiäre TSE Sequenz, eine 3D T1-gewichtete GRE Sequenz, eine 3D T1 Inversion-recovery dGEMRIC map sowie eine 2D T2-gewichtete Multi-slice echo Sequenz. Die Tiere hatten wie in 4.4.1 beschrieben vor der Euthanasie ein doppelt negativ geladenes Kontrastmittel intravenös verabreicht bekommen. Ein doppelt negatives Kontrastmittel wurde deshalb verwendet, da dieses aufgrund der stark negativen Ladung selektiver in den glykosaminoglykan-armen Knorpel diffundieren kann und so der Unterschied

zwischen intakt und früh degeneriertem Knorpel besser abgebildet werden kann im Vergleich zu einfach negativ geladenen- oder ungeladenen Gadoliniumpräparaten[140].

4.4.2.4 Makroskopische Beurteilung

Nach dem MRI wurden beide Hüftgelenke freipräpariert, das Gelenk eröffnet und Synovialflüssigkeit abgenommen, sowie ein Stück der Synovialmembran gewonnen. Das Gewebe wurde in 4%, gepufferter Formalin-Lösung fixiert, die Synovialflüssigkeit in ein Cryoröhrchen (CryoTube™Vials, Thermo Fischer Scientific, Roskilde, Dänemark) transferiert und zum Transport auf Trockeneis gelegt. Anschliessend wurden die Proben im Gefrierschrank bei -80°C gelagert. Zur Dokumentation des Zustandes von Labrum und Gelenkknorpel wurden jeweils von Femur und Acetabulum beider Seiten Fotos und Videos erstellt. Dabei wurde mit einer Knopfsonde auf eventuelle Schäden hingewiesen. Anschliessend wurden Knorpelproben für die biochemische Untersuchung und Knochenstücke für die Histologie gewonnen. Am Acetabulum wurden zuerst drei Knorpelproben genommen, dann der Knochen so zersägt, dass drei Knochenstücke für die Histologie in 4% Formalin fixiert werden konnten (Probenentnahmeorte siehe Abb. 4.4.2.4.1). Die Knorpelproben am Femur wurden kranial und kaudal entnommen und danach der Knochen in definierte Knochenproben gesägt, die dann ebenfalls fixiert wurden (Probenentnahmeorte Abb.4.4.2.4.2). Weitere Schritte bezüglich der Probenbehandlung für biochemische und histologische Untersuchungen werden nicht beschrieben, da sie nicht Bestandteil dieser Arbeit sind.

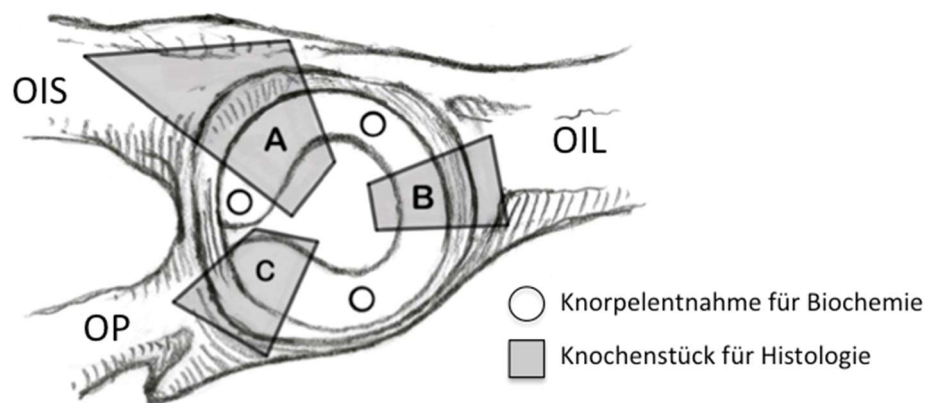


Abb. 4.4.2.4.1: Probenentnahme am Acetabulum. OIL = Os ilium, OIS = Os ischii, OP = Os pubis

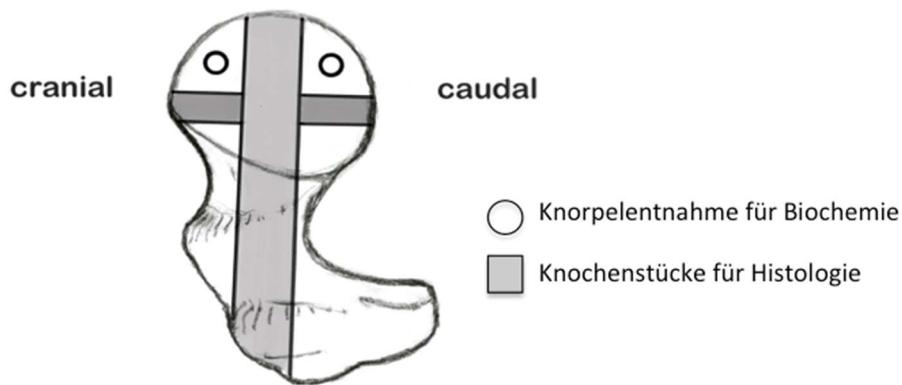


Abb. 4.4.2.4.2: Probenentnahme am Femur

4.5 Auswertung

4.5.1 Makroskopische Auswertung

Der Zustand des Knorpels von Femurkopf und Acetabulum (Abbildung 4.5.1.1) einschliesslich des Labrums (Abbildung 4.5.1.2) der 12 Schafe aus Gruppe 1 wurde makroskopisch mittels Fotografie und Videoaufnahmen festgehalten. Anschliessend wurden diese zuerst hinsichtlich allgemeiner erster Auffälligkeiten von zwei Untersucherinnen (BVR und AS) betrachtet und danach anhand der Berner Bewertungsskala (Abbildung 4.5.1.2 und 4.5.1.3) von zwei Untersuchern (MT und AS) ausgewertet. Die Regionen am Acetabulum wurden entsprechend der Regionen A, B, C und hier wiederum in zentral und periphere Bereiche (Abbildung 4.5.1.1) eingeteilt. Am Femurkopf wurden die Regionen in periphere und zentral sowie angelehnt an das Uhrzeitenschema des MRT eingeteilt (Abbildung 4.5.1.1).

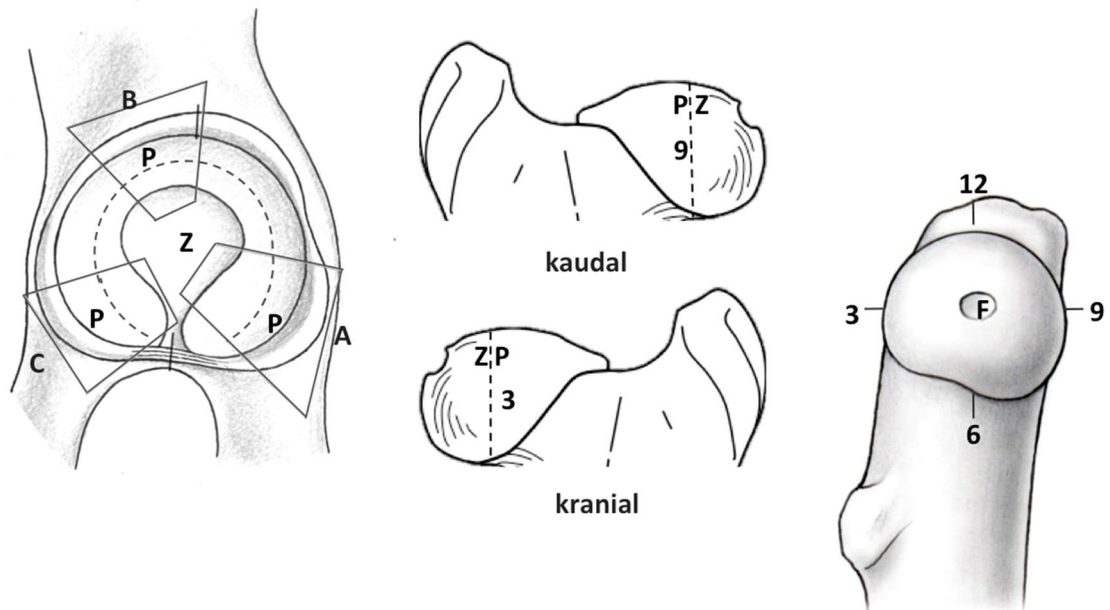
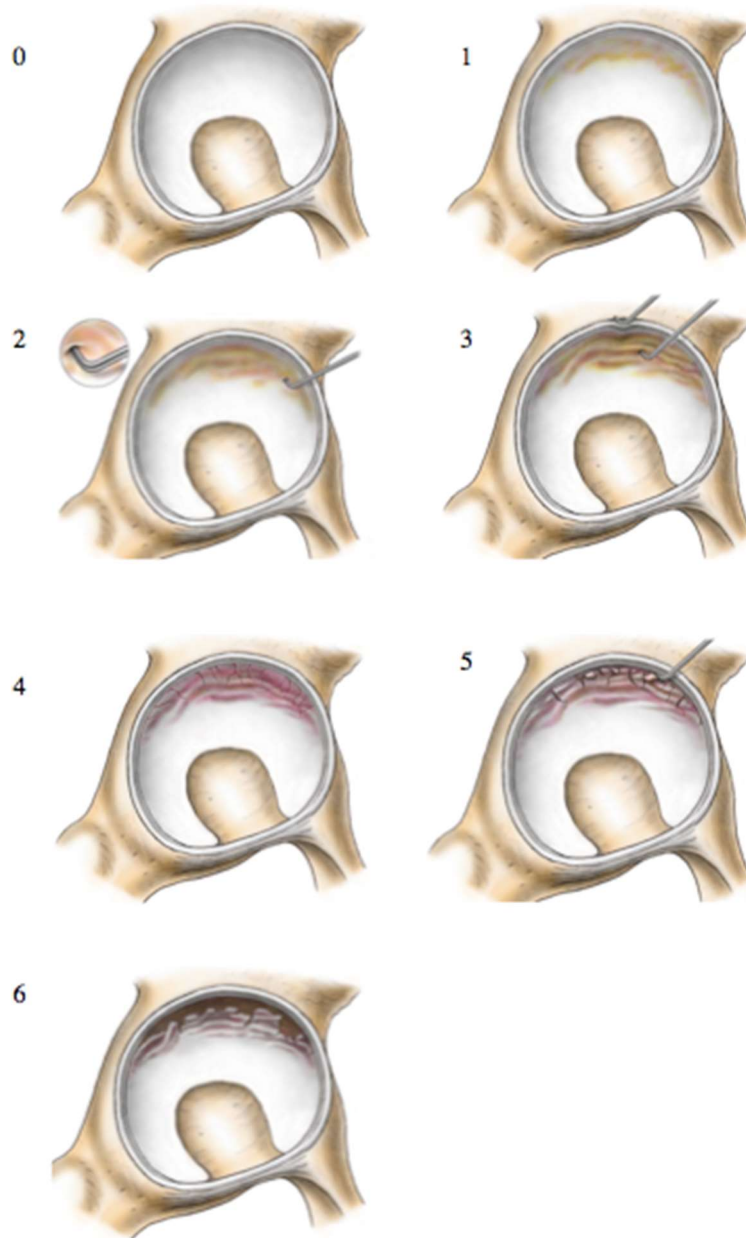


Abb. 4.5.1.1: Regionen der Makroskopiebewertung. Links: Acetabulum mit Regionen A, B, C, sowie peripherer und zentraler Anteile (P = peripher, Z = zentral, gestrichelte Linie als Abtrennung zwischen beidem). Mitte: Femur von kaudaler (Blick auf 9Uhr) und kranialer (Blick auf 3 Uhr) Ansicht. Rechts: Femur mit Blick von medial auf die Fovea capitis femoris (F) und den Regionen von 3, 12, 9 und 6 Uhr. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Moritz Tannast, Inselspital, Bern)

Basierend auf den Ergebnissen einer unpublizierten Studie hat die Berner Bewertungsskala die höchste Zuverlässigkeit innerhalb eines Beurteilenden, sowie zwischen verschiedenen bewertenden Personen[141].



**Abb. 4.5.1.2: Evaluation
des Knorpelschadens
nach dem Berner
Bewertungsschema.**

0 = Normal

1 = Discoloration und
Fibrillation

2 = Knorpelerweichung

3 = Teppichphänomen

4 = Cleavage tear

5 = Delamination mit
Cartilage flaps

6 = Exposed bone

(Mit freundlicher
Genehmigung von Prof.
Moritz Tannast,
Inselspital, Bern)

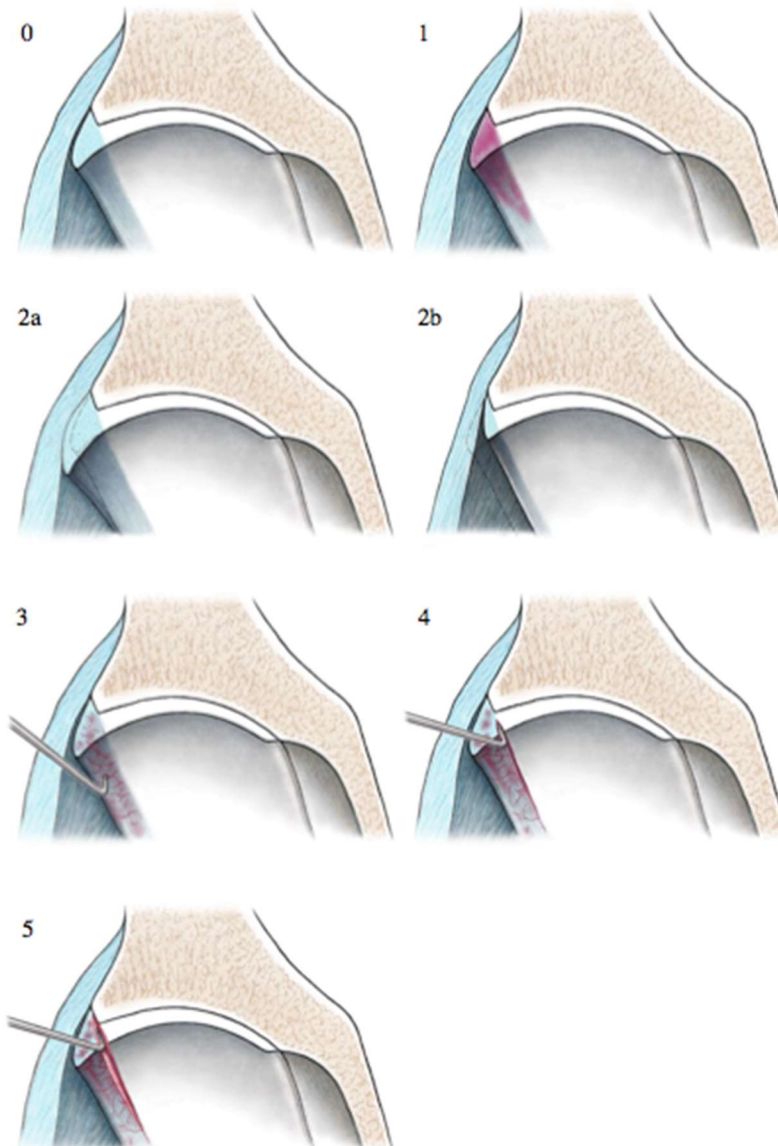


Abb. 4.5.1.3:
Evaluation der
Schäden am Labrum
nach dem Berner
Schema.
0 = Normal
1 = Discoloration
2a = Hypertrophie
2b = Hypotrophie
3 = Fibrillation
4 = Chondrolabrale
Separation
5 = Labrumriss.
(Mit freundlicher
Genehmigung von Prof.
Moritz Tannast,
Inselspital, Bern)

4.5.2 Auswertung der Röntgenbilder und CTs

4.5.2.1 Röntgenbilder

Bei den prä- und postoperativen, sowie postmortalen Röntgenbildern wurde der α -Winkel durch eine Untersucherin (AS) mit dem Osirix-DICOM-Viewer (OsiriX v.5.7.1 64-bit, Pixmeo SARL, 266 Rue de Bernex, CH-1233, Bernex Switzerland) gemessen. Zwar wurde bei der Osteotomie darauf geachtet, dass ein 15° starker Keil herausgesägt wurde, so ist trotzdem die Messung des α -Winkels ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Keilosteotomie und vor allem auch konstant zu halten bei allen operierten Versuchstieren zu halten.

Ausserdem wurden zu den oben aufgeführten Zeitpunkten in allen Aufnahmen die Verbreiterung des Gelenkspaltes hinsichtlich einer Subluxationen beurteilt, da diese Veränderung gelegentlich beim humanen Patienten beobachtet wird.

Bei den Röntgenbildern wurde ausserdem der Tönnis-Arthroseggrad (Abb. 4.5.2.1.1) bestimmt. Eine Untersucherin (AS) analysierte die prä- und postoperativen, sowie die Röntgenbilder am Tag der Gewebsentnahme entsprechend des Tönnis-Arthroseggrades.

Wegen der sehr geringen Variabilität zwischen verschiedenen beurteilenden Personen, ist es ausreichend, wenn die Röntgenbilder von einer Person ausgewertet werden. Zudem wurde der Tönnis-Arthroseggrad wegen seiner geringen intraobservierenden Abweichungen als Beurteilungsmethode gewählt [142].

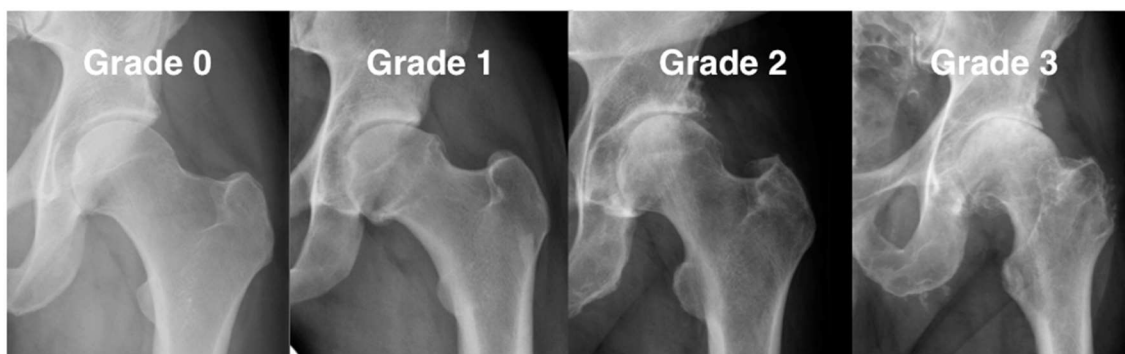


Abb. 4.5.2.1.1: Tönnis-Grade zur Einteilung von Arthrose-Schweregraden. Beschreibung Grade s. Tab. 4.5.2.1.1. (Mit sehr freundlicher Genehmigung von Prof. Moritz Tannast, Inselspital, Bern)

Tönnis – Klassifikation der Coxarthrose

Grad 0	normal, dem Alter entsprechend
Grad 1	Sklerose an Femurkopf und Acetabulum, Gelenkspaltverengung <1mm, minimale Osteophytenbildung
Grad 2	Schwere Sklerose an Femurkopf und Acetabulum, Gelenkspalt moderat verengt (1-3mm), moderate Femurkopfdeformität durch Osteophyten, kleine femorale und acetabuläre Zysten
Grad 3	Schwere Sklerose an Femurkopf und Acetabulum, deutliche Gelenkspaltverengung oder kompletter Verlust des sichtbaren Gelenkspaltes, schwere Deformitäten am Femurkopf, grosse femorale und acetabuläre Zysten

Tab. 4.5.2.1.1: Tönnis – Klassifikation der Coxarthrose. Einteilung der Grade mit Beschreibung. (Aus: [143])

4.5.2.2 CT

Die Auswertung der CT-Bilder ist nicht Teil dieser Arbeit.

4.5.3 Auswertung der Magnetresonanztomographie

Das postmortal gefahrene MRT-Protokoll enthielt unter anderem dGEMRIC Sequenzen, welche gemeinsam mit den radiären morphologischen PD-gewichteten Schnitten evaluiert wurden. Die Auswertung erfolgte mit einer spezifischen Software (GIT*map, GyroTools).

Dafür wurde das Gelenk in 12 Ziffernblatt-Sektoren aufgeteilt und entsprechend an zwölf Positionen Messungen und Vergleiche der dGEMRIC-Werte durchgeführt. Mit Hilfe der GyroTools Software können dann am Acetabulum und Femur alleine oder auch parallel die dGEMRIC-Werte in den, durch das Ziffernblatt-Schema definierten anatomischen Sektoren, gemessen werden. Die beschriebene Methode erlaubt es, manuelle Messungen von T1-Werten mit hoher Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit durchzuführen[55]. Je höher die dGEMRIC-Werte, desto höher der Glykosaminoglykangehalt im Knorpel und umso geringer der Schaden am Knorpel [52].

4.5.4 Statistik

Mit der Computersoftware Winstat (Winstat für Microsoft Excel, Version 2012.1.0.96, Bad Krozingen, Deutschland) und SPSS (Version 23.00, IBM Corp., Armonk, NY, USA) wurden die statistischen Analysen dieser Arbeit durchgeführt. Die bei der MRT-Auswertung gewonnen quantitativen Datensätze wurden einer linearen Regressionsanalyse unterzogen. Die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen wurden berechnet. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Außerdem wurde ein Test auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt und mit dem ungepaarten T-Test und dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die bei der makroskopischen Auswertung gewonnen Daten wurden auf Pearson Korrelationen mit $p < 0.05$ als statistisch signifikant untersucht. Die Daten zum Gewicht und Alter der 12 Tiere wurden einen ungepaartem T-Test unterzogen. Auch hier wurde $p < 0.05$ als statistisch signifikant festgelegt. Die statistische Auswertung wurde von Salim Darwiche, MSRU, Vetsuisse Zürich und Florian Schmaranzer, Inselspital Bern durchgeführt.

5 Resultate

5.1 Versuchstiere

Für diese Arbeit wurden insgesamt 12 adulte weibliche Weisse Schweizer Alpenschafe mit einem Alter von 14 bis 37 Monaten (Durchschnittsalter 30 Monate) und einem Körpergewicht zwischen 51.7 kg und 72.0 kg (Durchschnittsgewicht 59.6 kg) eingesetzt. Es wurde ein unabhängiger T-Test mit $p < 0.05$ als statistisch signifikant für Alter und Gewicht durchgeführt. Bei den Daten für das Alter konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der NaCl- und Synolis-Gruppe festgestellt werden ($p = 0.090$). Die Gewichts-Daten zeigten hingegen einen signifikanten Unterschied ($p = 0.044$) (Abb. 5.1.1.1). Die Tiere aus der Gruppe mit Synolis waren signifikant schwerer. Das Gewicht in der NaCl-Gruppe betrug im Durchschnitt 56.28 kg. In der Synolis-Gruppe wogen die Schafe durchschnittlich 62.84 kg.

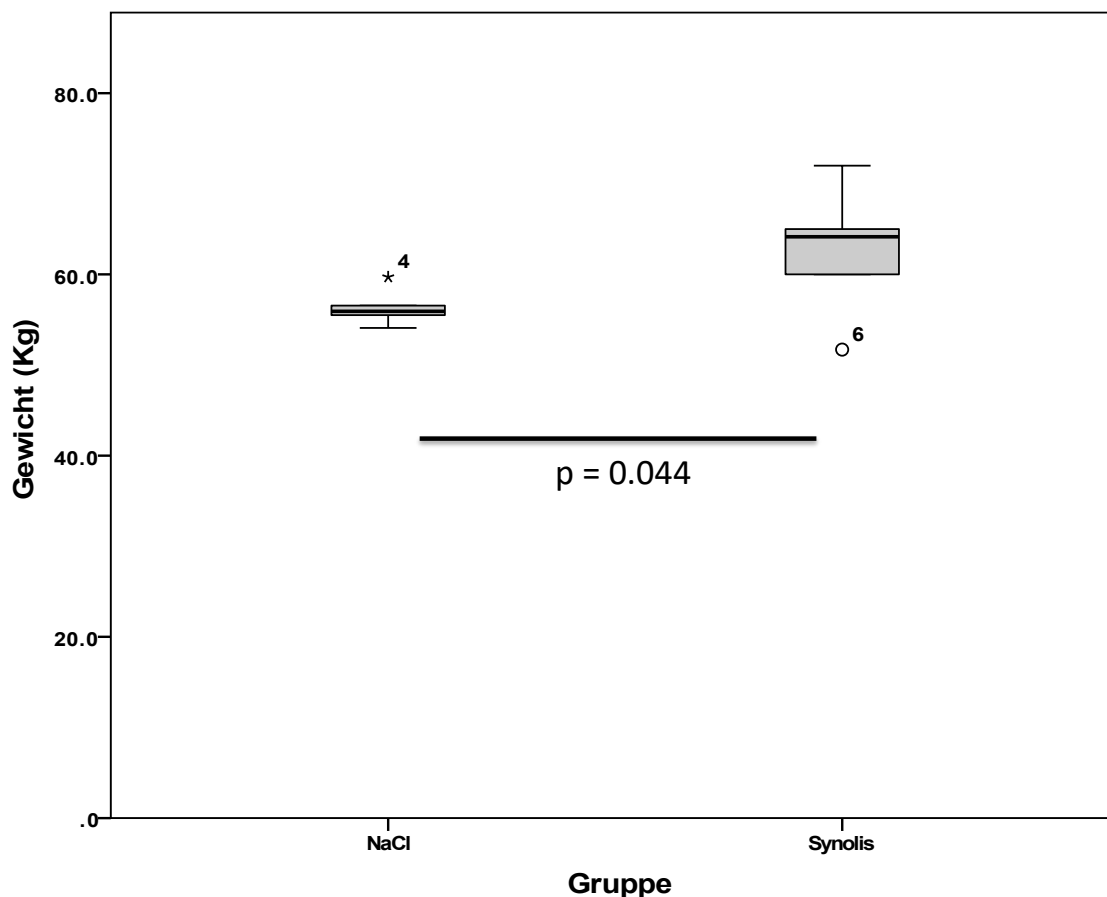


Abb. 5.1.1.1: Gewichte der verwendeten Schafe im Vergleich. Verglichen wurde das Gewicht der NaCl-Gruppe und Synolis-Gruppe. Es besteht ein signifikanter Unterschied mit $p = 0.044$

5.2 Operation und perioperative Bildgebung

Die Anästhesie aller Tiere verlief komplikationslos. Bei den präoperativen Röntgenbildern wurden keine anatomischen Besonderheiten der Schafe festgestellt werden, die einen Einfluss auf die Induktion des femoroacetabulären Impingements haben könnten. Die präoperative CTs konnten wie geplant bei allen Tieren gefahren werden

Bei allen Tieren konnte der chirurgische Eingriff der FAI-Induktion problemlos durchgeführt werden. Für den Erfolg der Operation war die korrekte Lagerung (vgl. 1.1.4.1) absolut massgebend. Ausserdem wurde bei allen Schafen die Keilosteotomie genau auf Höhe des Trochanter minors durchgeführt und es wurde versucht, die Kortizes vor allem medial passgenau aufeinander zu platziert (vgl. Abbildung 4.3.4.1.3). Wie die postoperativen Röntgenbilder (Abb. 5.6.2) der linken, FAI-induzierten Gliedmasse zeigen, ist die exakte mediale Reposition der beiden Femurkortizes bei 7/12 Tieren gelungen. Bei 5/12 (Abb. 5.6.2) stehen die Kortizes leicht versetzt.

Bei 5/12 Tieren wurde eine postoperative Subluxation an der linken Gliedmasse festgehalten.

Bei allen sechs Tieren der Synolis-Gruppe wurde 1 ml Synolis VA und bei den sechs Schafen der NaCl-Gruppe 1 ml NaCl intraartikulär appliziert.

Der Transport zum Stall verlief in allen 12 Fällen gut. Alle Tiere erholten sich schnell und tolerierten das Hängesystem von Anfang an.

Im Verlauf der 100 Tage Überlebenszeit konnten 10/12 Tieren nach den veranschlagten 4 Wochen aus dem Hängesystem entlassen werden. Ein Tier (77.28) musste wegen anhaltender Lahmheit 2 Wochen länger als geplant, also insgesamt 6 Wochen, im Hängesystem unterstützt werden. Bei einem weiteren Tier (77.24) musste das Hängesystem über die gesamten 100 Tage beibehalten werden, da die Osteosynthese als nicht belastungsstabil angesehen wurde. Auf Kontroll-Röntgenbildern (Abb. 5.2.1) konnte man sehen, dass sich die Platte etwas gelockert hatte und eine starke Kallusbildung bestand.



Abb. 5.2.1: Röntgen 77.24 an Tag 43 post-OP bei Verdacht auf Fraktur. Es ist keine Fraktur zu erkennen. Ein weiteres Röntgenbild der zweiten Ebene wurde angefertigt. Dieses ist hier nicht aufgeführt. Auf diesem Bild ist eine hypertrophe Psdeudarthrose mit einer starken Kallusbildung und ein Verschieben der Osteotomieenden gegeneinander zu sehen.

5.3 Euthanasie und postmortale Bildgebung

Die Euthanasie aller Tiere wurde 97-106 Tage nach der FAI-Induktion (Durchschnitt: 102.17 Tage) durchgeführt. Sowohl das Entfernen der Platte, als auch die postmortale Bildgebung (Röntgen, CT, MRT) konnte bei allen Tieren durchgeführt werden. Die Röntgenbilder aller Tiere sind in Abbildung 5.6.2 und 5.6.3 einzusehen. Die rechten, nicht operierten Gliedmassen waren bei allen Tieren unauffällig.

Im Folgenden werden nur die Bilder der linken, FAI-induzierten Gliedmasse besprochen. Postoperativ war bei 6/12 ein exakt passgenaues Aufeinandersitzen der Kortizes des Femurs zu beobachten. Bei 6/12 standen die Knochenenden medial leicht versetzt aufeinander (77.09, 77.11, 77.12, 77.18, 77.19, 77.28).

Bei 9/12 Schafen zeigt sich eine verheilte Osteotomiestelle am Tag der Euthanasie. Bei einem Tier (77.24) war die Lagerung für die postmortalen Röntgenbilder sehr schwierig, da das linke, operierte Bein nicht spiegelverkehrt zum rechten, nicht operierten Bein war. Eine Schraube war abgebrochen und konnte nur entfernt werden, indem das Femur auf Höhe der verbliebenen Schraube abgesägt wurde. Bei 2/12 Tieren hatte sich deutlich mehr Kallus gebildet als bei den anderen Tieren. Bei 2/12 war die Platte proximal der Osteotomie im Bereich des Trochanter major (77.24, 77.28) gelockert, bei einem Tier distal gelockert und die vorletzte Schraube abgebrochen (77.30). Bei zwei Tieren zeigte sich die Osteotomiestelle postmortal nicht sehr gut durchbaut und die Osteosyntheseplatte war gelockert (77.24, 77.28), bei 1/12 war ein pseudarthroseähnlicher Spalt sichtbar (77.30). Eine Subluxation des Hüftgelenks konnte bei 7/12 Tieren an der linken Gliedmasse festgehalten werden.

5.4 Hypothese 1: Makroskopische Befunde

5.4.1 Erste makroskopische Betrachtung

Nach der Bildgebung wurden die linken und rechten Hüften (Acetabulum, Femur und Labrum) fotografiert und makroskopisch beurteilt. An der linken Hüfte wurde ein FAI induziert – die rechte Hüfte blieb unbehandelt und diente als Kontrolle. So wurde sichergestellt, dass die Tiere nicht auch ohne Impingement oder Behandlung aufgrund ihrer individuellen anatomischen Gegebenheiten Schäden entwickelt hätten.

Alle Acetabula und Femora der rechten und linken bzw. der jeweiligen Gruppe sind im Anhang zu finden (Anhang, Kapitel 2.1.2).

Makroskopische Befunde – Überblick

An den rechten, nativen Hüften (Anhang, Abb. 2.1.2.1.1, Abb. 2.1.2.3.1, Abb. 2.1.2.3.2) der Schafe waren wenig bis keine Auffälligkeiten zu sehen. Die linken, FAI-induzierten Hüftgelenke (Anhang, Abb. 2.1.2.2.1, Abb. 2.1.2.4.1, Abb. 2.1.2.4.2) zeigten wesentlich mehr Defekte an Acetabulum, Labrum und Femurkopf.

Allgemein zeigte sich das Labrum bei den linken Hüften auffällig wulstiger und fransiger (Anhang, Abb. 2.1.2.2.1). Es erschien schon in der Präparation mit der Kapsel verklebt und verwachsen zu sein. Es zeigten sich hier auch farbliche Veränderungen des Knorpels in Form von wolkigen Verfärbungen des sonst gleichmässig, porzellanfarbenen Knorpelgewebes. Ausserdem konnte man sowohl in der Fossa acetabuli, als auch am Übergang des Femurkopfkorpels zum Knochengewebe am Femurhals reaktive wulstige Knochenzubildungen sehen (Beispiel Abbildung 5.4.1.1). Insgesamt scheinen rein von der makroskopischen Betrachtung, bezogen auf die Schwere und Lokalisation, die Schäden der Femora, der Acetabula und Labren miteinander zu korrelieren.

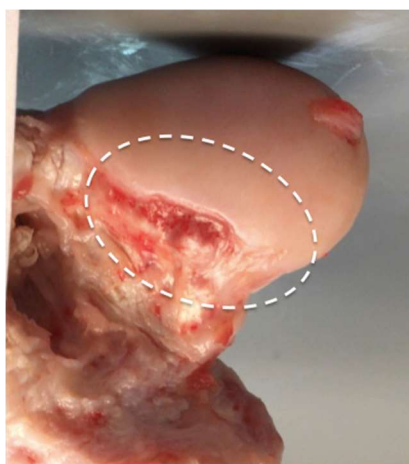


Abb. 5.4.1.1: Reaktive, wulstige Knochenzubildung am Übergang des Femurknorpels zum Knochengewebe auf Höhe des Eintritts der retinakulären Gefässe (Kreis).

Rechte Acetabula und Labren der NaCl-Gruppe (Anhang, Abb 2.1.2.1.1):

Es stellte sich bei 3/6 der rechten Acetabula der NaCl-Gruppe etwas vermehrt gerötet die Transitionszone am chondrolabralen Übergang auf Höhe der s-förmigen Einziehung am dorsalen Rand zwischen Region A und B dar. Es handelt sich hier um einen rein deskriptiven Normalbefund. (Abb. 5.4.1.2).

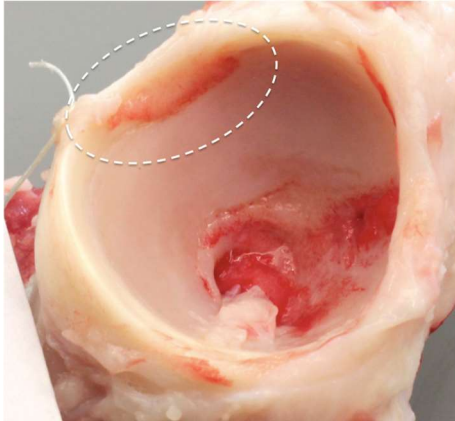


Abb. 5.4.1.2: Rötlich veränderte Transitionszone am chondrolabralen Übergang auf Höhe der s-förmigen Einziehung am dorsalen Rand zwischen Region A und B. Es handelt sich hier um einen rein deskriptiven Normalbefund.

Der Knorpel erschien generell blauweiss und porzellanfarben. Am Grunde der Fossa acetabuli fand sich physiologisches Fettgewebe mit dem Rest des Ligamentum capitis ossis femoris. Die Fossa acetabuli war bei 1/6 Tieren geringgradig vergrössert.

Rechte Acetabula und Labren der Synolis-Gruppe (Anhang, Abb. 2.1.2.1.1):

An den rechten Hüften der Synolis-Gruppe fand sich ebenfalls bei 4/6 ein rot indiziertes Häutchen (vgl. Abb. 5.3.6) am dorsalen Rand zwischen Region A und B. Bei 2/6 wurde das Fett in der Fossa acetabuli nicht vollständig entfernt.

Linke (FAI-induzierte) Acetabula und Labren der NaCl-Gruppe (Anhang, Abb. 2.1.2.2.1):

Bei 1/6 Tieren fehlte der Faden, der den dorsalen Rand des Hüftgelenks markierte. Bei makroskopischer Betrachtung der linken Acetabula fiel auf, dass bei 5/6, der mit NaCl behandelten Tiere der rot indizierte Kapselrückstand (vgl. Abb.5.3.6) war. Bei 4/6 der rechten Acetabula dieser Gruppe zeigte sich das Labrum geringgradig unregelmässig und fransig im oberen Rand. Ebenso konnten bei 2/6 leichte Hämorrhagien im Bereich der Fossa vermerkt werden. Bei 5/6 stellte sich das Fettgewebe mittig in der Fossa

acetabuli knotig und verdickt dar, wobei zusätzlich osteophytenartige Zubildungen zu finden waren. Die Farbe des Knorpels erschien bei 5/6 gelblich, unregelmässig, wolkig.

Linke (FAI-induzierte) Acetabula und Labren der Synolis-Gruppe (Anhang, Abb. 2.1.2.2.1):

Bei den linken Acetabula der Synolis-Gruppe stellte sich ebenfalls rot indiziert der Kapselrückstand dorsal zwischen Region A und B dar. Hier zeigte es sich bei 6/6 der untersuchten Hüftgelenke, allerdings schien es etwas weniger geschwollen als in der NaCl-Gruppe. Das Labrum stellte sich bei allen Tieren dieser Gruppe geringgradig unregelmässig und fransig dar, aber weniger ausgeprägt als in der NaCl-Gruppe. 2/6 wiesen starke Hämorrhagien im Bereich der Fossa acetabuli auf, wobei 1/6 sehr auffällig tiefroter Hämorrhagien hatte und zusätzlich einen massiven Knorpelverlust bis auf den subchondralen Knochen aufwies (Abbildung 5.4.1.3). Bei 2/6 waren fibrillierende Fäden aus der Fossa heraus sichtbar, was vor allem auch bei der Präparation auffällig war. Das Fettgewebe in der Fossa acetabuli stellte sich bei 4/6 geschwollen und knotig dar, wobei der Durchmesser der Fossa bei 2/6 wenig, bei 2/6 mässig und bei 2/6 stark vergrössert war. Die Knorpelfarbe erschien hier bei 4/6 unregelmässig und wolkig entfärbt.

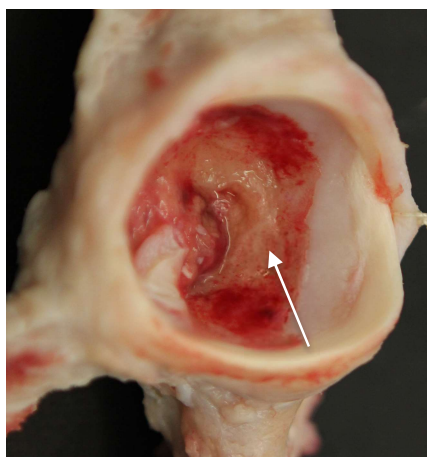


Abb. 5.4.1.3: Linkes Acetabulum mit massivem zentralem Knorpeldefekt. Er reicht bis auf den subchondralen Knochen. Starke Hämorrhagien erkennbar in der stark vergrösserten Fossa acetabuli

Bei allen Femurköpfen waren die kranialen und kaudalen retikulären Gefässe gut sichtbar. Wie schon in Abschnitt 2.1.2 beschrieben und auf Abbildung 2.1.2.2 und 2.1.2.3 sichtbar, ist dies physiologisch. Bei allen Tieren waren die kaudalen Gefässe stärker imbibiert, als die kranialen.

Rechte Femora (ohne FAI-Induktion) der NaCl- und der Synolis-Gruppe (Anhang, Abb. 2.1.2.3.1, Abb. 2.1.2.3.2):

Die retikulären Gefässe waren bei allen Tieren dieser Gruppe physiologisch sichtbar. Das Knorpelgewebe war überall bläulich-weiss, porzellanartig glänzend. Die Übergänge von Knorpel zu Knochen waren glatt und klar in einer Linie abgegrenzt.

Linke Femora (mit FAI-Induktion) der NaCl-Gruppe (Anhang, Abb. 2.1.2.4.1):

In der NaCl-Gruppe waren links bei 5/6 vor allem kaudal die retikulären Gefässe stark injiziert, wobei der Knorpelübergang hier warzig, knotig und reaktiv wirkte. 5/6 Tiere zeigten eine wulstige, sattelartige Veränderung im dorsalen Übergang von Femurkopf zu Trochanter major im 12 Uhr Bereich bzw. nach kranial und kaudal in 3 und 9 Uhr ausgezogen. Diese Deformität wird in der Humanmedizin auch „Saddle back deformity“ genannt. 6/6 wiesen eine fleckig, wolkige Entfärbung des Knorpelgewebes auf. 4/6 zeigten Läsionen, wobei hier bei 1/6 ca. ein Drittel des Knorpelgewebes im dorsalen Bereich bis auf den subchondralen Knochen weggeschabt schien (Abb. 5.4.1.4)



Abb. 5.4.1.4: Kaudale Ansicht Femurkopf. Starker Knorpelgewebsverlust am Femurkopf im Bereich 12 Uhr, ausgezogen bis 9 Uhr. Es ist schon subchondraler Knochen erkennbar (Pfeil). Die „Saddle-back deformity“ ist auf dieser Abbildung auch erkennbar (*).

Linke Femora (mit FAI-Induktion) der Synolis-Gruppe (Anhang, Abb. 2.1.2.4.2):

In der Synolis-Gruppe waren links insgesamt die kaudalen retikulären Gefässe etwas stärker gerötet. Der Übergang vom artikulären Knorpel zum Femurhals erschien bei 4/6 stark wulstig und reaktiv warzig bzw. osteophytenartig (vgl. Abbildung 5.3.5 und 5.3.8). 2/6 zeigten auch kranial warzige bzw. osteophytenartige, reaktive Veränderungen in diesem Übergang. 6/6 Tieren wiesen am Femur eine „Saddle back deformity“ auf. Von kranial stellte sich bei 2/6 und von kaudal bei 6/6 eine fleckige Discoloration des Knorpels dar. 1/6 wies Läsionen im 12 Uhr Bereich dorsal bis auf den subchondralen

Knochen auf – hier war der Knorpel flächig abgerissen und hing z.T. noch in Fetzen am Femurkopf (Abb. 5.4.1.5). Bei 1/6 zeigte sich eine etwas weniger massive Knorpelabrasion. Bei einem Tier war sich eine fransige, fadenartige Läsion im Bereich 12 Uhr zu sehen.

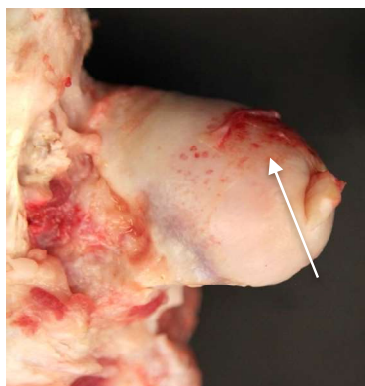


Abb. 5.4.1.5: Starke Läsionen mit fetzenartig abgerissenem Knorpel am linken Femurkopf (Pfeil)

5.4.2 Berner Bewertungsskala

Die Hüftgelenke der 12 Schafe wurden mit der Berner Bewertungsskala ausgewertet (Skala vgl. Abbildung 4.5.1.2. und 4.5.1.3). Dafür wurden Labrum, Acetabulum und Femur in jeweils drei Bereiche eingeteilt, bei Acetabulum und Femur nochmal innerhalb der Regionen in peripher und zentral unterteilt (Abbildung 4.5.1.1).

Im Folgenden werden nur die linken, FAI-induzierten Gliedmassen beschrieben und bewertet, da die rechten Gliedmassen keine Schäden aufwiesen.

5.4.2.1 Labrum

An den linken Labren der Tiere wurden die Regionen A, B, C von jeweils sechs mit NaCl und sechs mit Synolis behandelten Hüften ausgewertet (Abb. 4.5.1.1). Das ergibt insgesamt 18 untersuchte Areale pro Gruppe (Tab. 5.4.2.1.1). Im ganzen wies jede Gruppe 5 Läsionen auf (Synolis:NaCl= 5:5), wobei ausschliesslich die Region A des Labrums betroffen war (Abb. 5.4.2.1.1). Im Labrum spricht ein höherer Score hier nicht unbedingt für einen höheren Schweregrad, da die Einteilung für das Labrum eher qualitativ ist. Betrachtet man die Art der Befunde in Region A genauer (Abb. 5.4.2.1.2), so gab es bei 1/6 Labren einen Normalbefund, bei 4/6 lag eine chondrolabralen Separation (Score = 4) vor. 1/5 Labren zeigte einen Labrumriss (Score = 5). Im Durchschnitt erhielten die Labren der NaCl-Gruppe ein Scoring von 3.5. In der Synolis-Gruppe gab es bei 1/6 Tieren ein als „normal“ befundetes Labrum, 1/6 wies eine

Fibrillation (Score = 3) auf, 1/6 zeigte eine chondrolabrale Separation (Score = 4) und bei 3/6 wurde ein Labrumriss (Score = 5) vermerkt. Durchschnittlich erhielt die Synolis-Gruppe einen Score von 3.67 bzw. die NaCl-Gruppe einen Score von 3.5 in der Region A (Tab. 5.4.2.1.1).

Lokalisation	Behandlung	Anzahl Läsionen	Morphologisches Bern Grading (0-5)		P Wert Läsionen	P Wert Grading
Overall:	NaCl	5	0: 13/18 4: 4/18 5: 1/18	Ø 1.17	p > 0.05	p > 0.05
	Synolis VA	5	0: 13/18 3: 1/18 4: 1/18 5: 3/18	Ø 1.22		
Region A:	NaCl	5	0: 1/6 4: 4/6 5: 1/6	Ø 3.5	p > 0.05	p > 0.05
	Synolis VA	5	0: 1/6 3: 1/6 4: 1/6 5: 3/6	Ø 3.67		
Region B:	NaCl	0	0: 6/6	Ø 0	p > 0.05	p > 0.05
	Synolis VA	0	0: 6/6	Ø 0		
Region C:	NaCl	0	0: 6/6	Ø 0	p > 0.05	p > 0.05
	Synolis VA	0	0: 6/6	Ø 0		

Tab. 5.4.2.1.1.: Vergleich der morphologischen Scores des linken Labrum nach FAI Induktion zwischen Synolis gegen NaCl (6 Hüften pro Gruppe). Der P-Wert bezieht sich auf den Vergleich zwischen den beiden getesteten Substanzen (NaCl und Synolis VA). 0 = Normal, 1 = Discoloration, 2a = Hypertrophie, 2b = Hypotrophie, 3 = Fibrillation, 4 = Chondrolabrale Separation, 5 = Labrumriss.

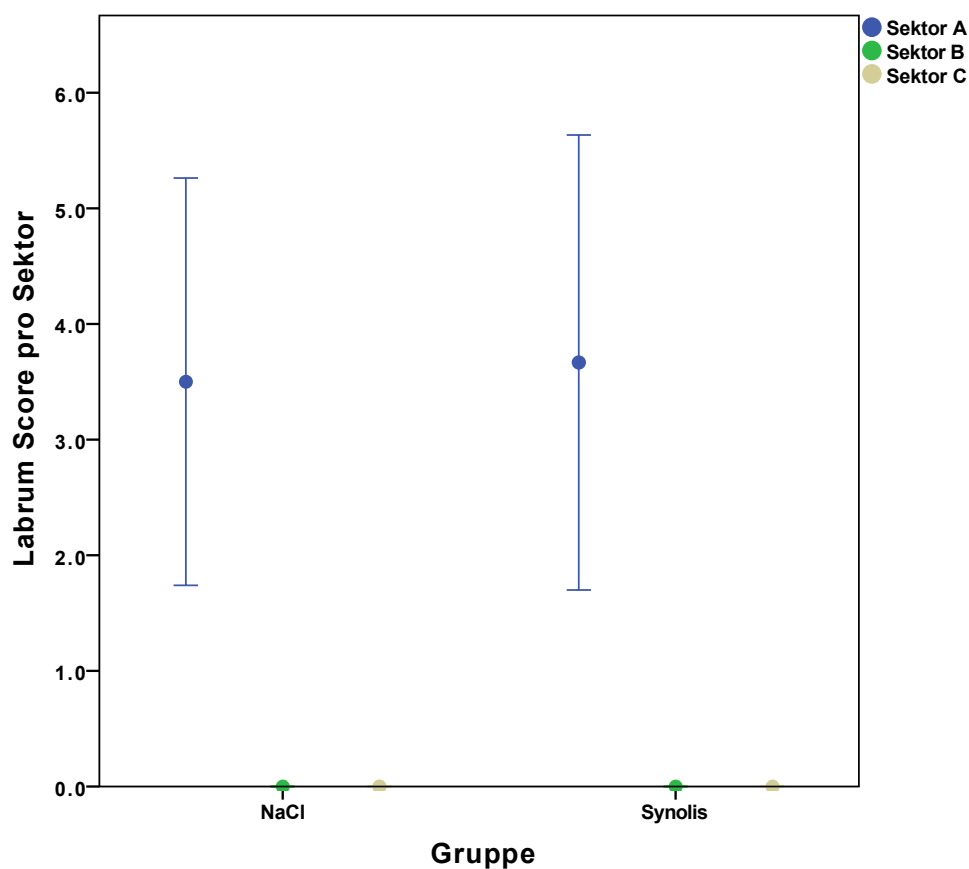


Abb. 5.4.2.1.1: Vergleich der Labrum-Makroskopie-Scores zwischen Synolis und NaCl. Veränderungen am Labrum finden sich ausschliesslich in Region A (blau = Sektor A). In Region B (grün = Sektor B) und C (braun = Sektor C) gibt es keine Schäden. Die Standardabweichung an den Fehlerbalken beträgt ± 1 .

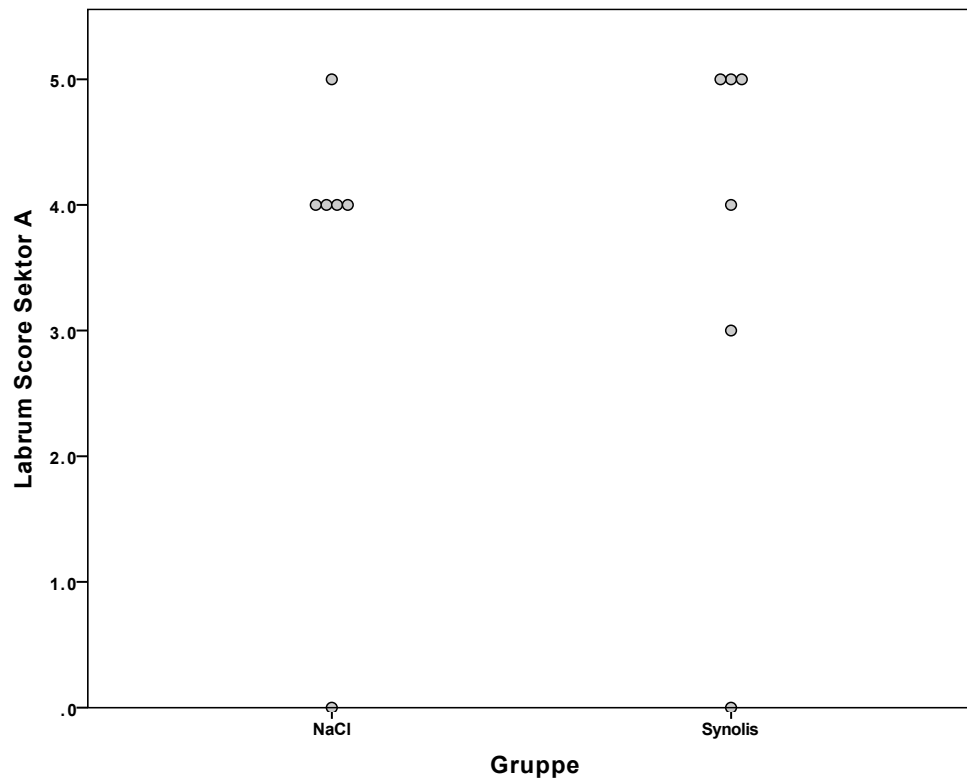


Abb. 5.4.2.1.2: Labrumscore einzeln im Sektor A. 1/6 Labren hatten einen Normalbefund. Bei 4/6 lag eine chondrolabrale Separation (Score = 4) vor. 1/5 Labren zeigte einen Labrumriss (Score = 5). Im Durchschnitt erhielten die Labren der NaCl-Gruppe ein Scoring von 3.5. In der Synolis-Gruppe gab ein 1/6 normalbefundetes Labrum, 1/6 wies eine Fibrillation (Score = 3) auf, 1/6 zeigte eine chondrolabrale Separation (Score = 4) und bei 3/6 wurde ein Labrumriss (Score = 5) festgestellt.

0 = Normal, 1 = Discoloration, 2a = Hypertrophie, 2b = Hypotrophie, 3 = Fibrillation, 4 = Chondrolabrale Separation, 5 = Labrumriss

5.4.2.2 Acetabulum

Für die makroskopische Evaluation wurden drei Regionen des Acetabulums betrachtet (Region A, B, C, siehe Abbildung 4.5.1.1). Daraus ergeben sich pro Gruppe (mit 6 betrachteten linken Hüften) 18 evaluierte Bereiche, die dann wiederum nochmal in zentral und peripher unterteilt werden (Tab. 5.4.2.2.1). Die rechten Acetabula waren bei allen Tieren unauffällig. Insgesamt fanden sich an den linken Acetabula peripher 10 Läsionen (Synolis:NaCl = 4:6). Von den 10 dort vermerkten Läsionen befand sich nur eine Läsion in der Region B und 9 in Region A (Synolis:NaCl = 4:5). Zentral zeigten sich 9 Läsionen (Synolis:NaCl = 6:3). Peripher waren die Läsionen fast ausschließlich in der Region A vorhanden. Peripher waren die Schäden in allen Regionen exakt gleichmässig verteilt. In Region A, B, C fanden sich jeweils immer 3 von den 9 peripher festgestellten Läsionen. Ebenso war in allen Regionen das Verhältnis der Läsionen zwischen NaCl- und Synolis-Gruppe gleichverteilt (immer Synolis:NaCl = 2:1) (Tab. 5.4.2.2.1).

Im Gegensatz zum Scoring des Labrums steigt beim Knorpelscoring in Acetabulum und Femur mit steigender Scoringzahl auch der Schweregrad der Schädigung.

Lokalisation	Peripher /Zentral	Behand- lung	Anzahl Läsionen	Morphologisches Bern Grading (0-6)		P Wert Läsionen	P Wert Grading
Overall:	peripher	NaCl	6	0: 12/18 1: 1/18 3: 3/18 4: 2/18	Ø 1	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	4	0: 14/18 1: 2/18 3: 1/18 4: 1/18	Ø 0.5		
Region A:	peripher	NaCl	5	0: 1/6 1: 1/6 3: 3/6 4: 1/6	Ø 2.3	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	4	0: 2/6 1: 2/6 3: 1/6 4: 1/6	Ø 1.5		
Region B:	peripher	NaCl	1	0: 5/6 4: 1/6	Ø 0.7	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	0	0: 6/6	Ø 0		
Region C:	peripher	NaCl	0	0: 6/6	Ø 0	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	0	0: 6/6	Ø 0		
Overall:	zentral	NaCl	3	0: 15/18 6: 3/18	Ø 1.0	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	6	0: 12/18 6: 6/18	Ø 2.0		
Region A:	zentral	NaCl	1	0: 5/6 6: 1/6	Ø 1.0	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	2	0: 4/6 6: 2/6	Ø 2.0		
	zentral	NaCl	1	0: 5/6	Ø 1.0	p > 0.05	p > 0.05

Region B:				6: 1/6			
		Synolis VA	2	0: 4/6 6: 2/6	Ø 2.0		
Region C:	zentral	NaCl	1	0: 5/6 6: 1/6	Ø 1.0	p >0.05	p > 0.05
		Synolis VA	2	0: 4/6 6: 2/6	Ø 2.0		

Tab. 5.4.2.2.1: Vergleich der morphologischen Scores des acetabulären Knorpels nach FAI Induktion zwischen Synolis und NaCl (6 Hüften pro Gruppe). Der P-Wert bezieht sich auf den Vergleich zwischen den beiden getesteten Substanzen (NaCl und Synolis VA). 0 = Normal, 1 = Discoloration und Fibrillation, 2 = Knorpelerweichung, 3 = Teppichphänomen, 4 = Cleavage tear, 5 = Delamination mit Cartilage flaps, 6 = Exposed bone

5.4.2.2.1 Acetabulum peripher

Peripher zeigte die NaCl-Gruppe einen Durchschnittsscore von 1.0, wobei 12/18 untersuchten Arealen als normal befundet wurden. Die Synolis-Gruppe erhielt einen Durchschnittsscore von 0.5, während bei 14/18 ein Normalbefund vermerkt wurde (Tab. 5.4.2.2.1). Wieder war vor allem die Region A von den Schäden betroffen (Abb. 5.4.2.2.1.1). Charakterisiert man die Schäden hier, so findet sich in der NaCl-Gruppe bei 1/6 Discoloration und Fibrillation (Score=1), bei 3/6 ein Teppichphänomen (Score=3) und bei 1/6 einen Cleavage Tear (Score=4). In der Synolis-Gruppe zeigte sich bei 2/6 Discoloration und Fibrillation (Score=1), bei 1/6 ein Teppichphänomen (Score=3) und bei 1/6 ein Cleavage Tear (Score=4).

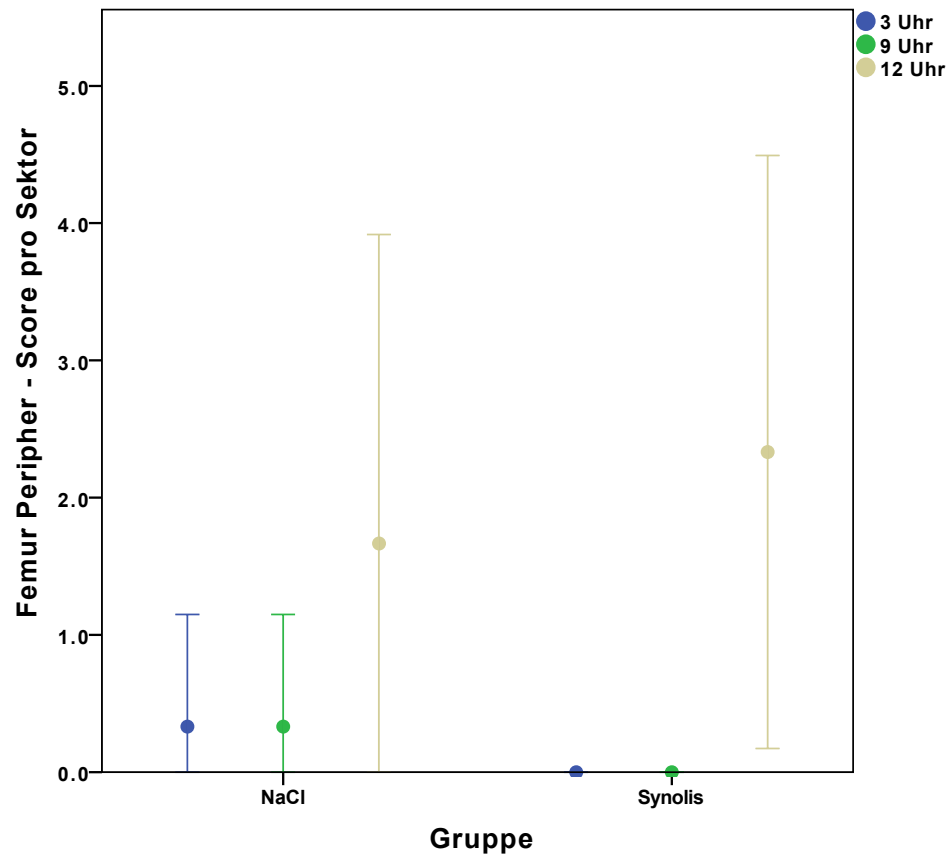


Abb. 5.4.2.2.1.1: Vergleich der peripheren Acetabulum–Makroskopie–Scores zwischen Synolis und NaCl. Veränderungen am peripheren Acetabulum finden sich für beide Gruppen vor allem in Sektor A (blau), sowie für NaCl-Gruppe auch wenige in Sektor B (grün). In der Region C (braun) konnte kein Schaden identifiziert werden. Die Standardabweichung an den Fehlerbalken beträgt ± 1 .

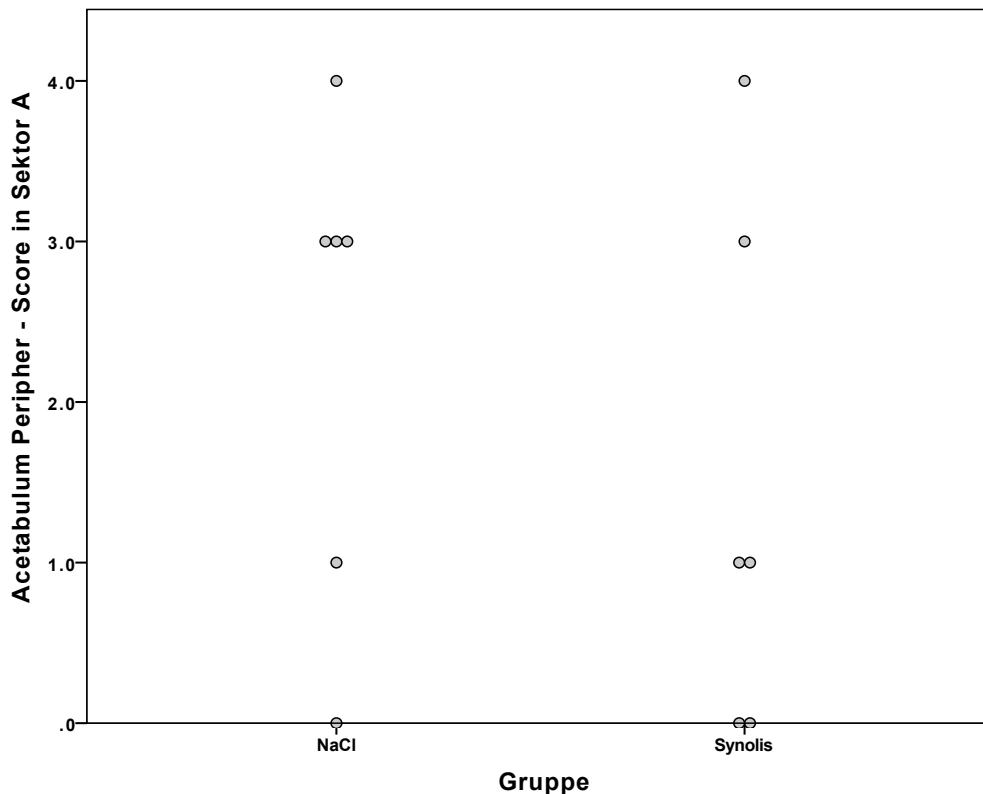


Abb. 5.4.2.2.2.2: Acetabulumscore peripher einzeln links (FAI-Induktion) in Sektor A. In der NaCl-Gruppe war der Score bei 3/6 Tieren bei 3=Teppichphänomen. Die Synolis-Gruppe zeigte diesen Befund nur bei 1/6 Tieren, wohingegen bei dieser Gruppe 2/6 eine Discoloration und Fibrillation aufwiesen. In der NaCl-Gruppe hatte nur 1/6 diese Veränderung. Insgesamt sind die Daten nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen.

0 = Normal, 1 = Discoloration und Fibrillation, 2 = Knorpelerweichung, 3 = Teppichphänomen, 4 = Cleavage tear, 5 = Delamination mit Cartilage flaps, 6 = Exposed bone

5.4.2.2.2 Acetabulum zentral

Zentral zeigten die Acetabula der NaCl-Gruppe einen durchschnittlichen Score von 1.0 mit 15/18 untersuchten Arealen ohne pathologischen Befund. 3/18 zeigten Schäden bis auf den Knochen (Score = 6). Die Synolis-Gruppe hatte einen Durchschnittsscore von 2.0, wobei 6/18 Arealen einen Defekt zeigten. Auch hier bestanden bei 6/18 Knorpelschäden, die den subchondralen Knochen freilegten (Score = 6). Veränderungen am Acetabulum finden sich zentral gleichmässig verteilt zwischen Region A, B und C (Abb. 5.4.2.2.1.1). Die Scores der Synolis-Gruppe waren in allen Sektoren doppelt so hoch, wie die der Gruppe mit NaCl. Da die Region A auffallend häufig am schwerwiegendsten betroffen war, wurden die Schäden auch zentral am Acetabulum nocheinmal einmal grafisch evaluiert (Abb. 5.4.2.2.2). In der NaCl-Gruppe war bei 5/6 und in der Synolis-Gruppe bei 4/6 das Acetabulum in diesem Bereich intakt. Bei 1/6 für

NaCl bzw. 2/6 bei Synolis wurde ein Defekt bis auf den subchondralen Knochen beobachtet.

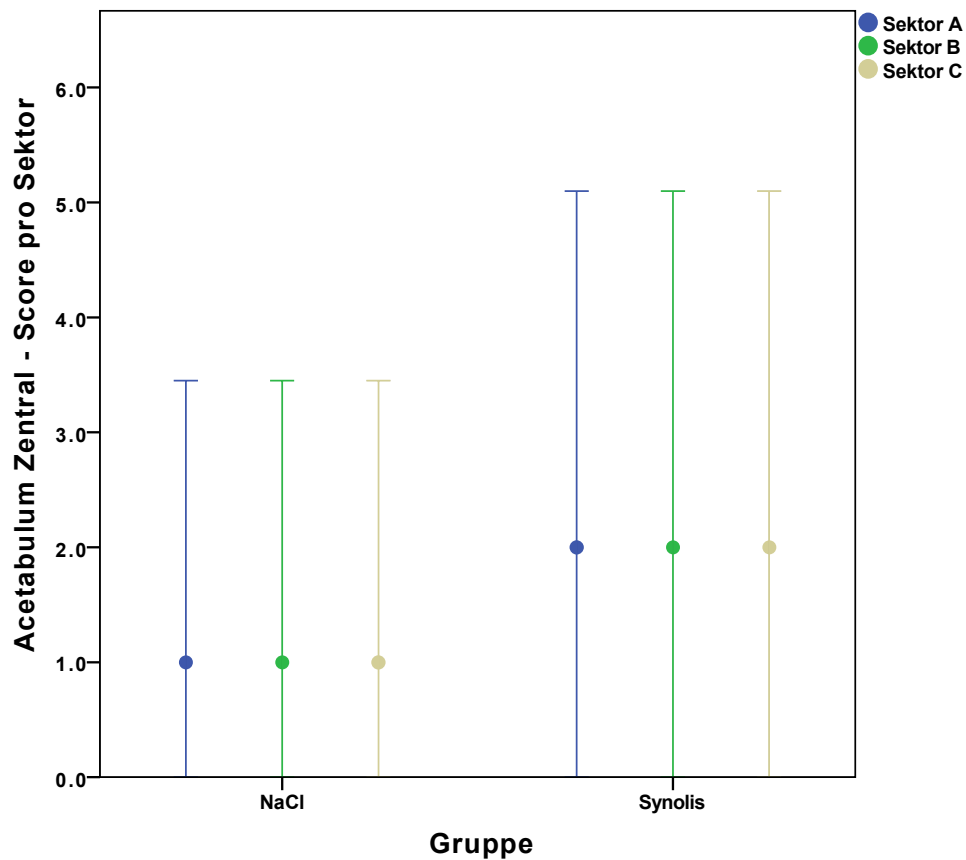


Abb. 5.4.2.2.1.1: Vergleich der zentralen Acetabulum-Makroskopie-Scores zwischen Synolis und NaCl Veränderungen am Acetabulum finden sich zentral gleichmässig verteilt zwischen Region A (blau = Sektor A), B (grün = Sektor B) und C (gelb = Sektor C). Die Scores waren für die Gruppe mit Synolis in allen Sektoren doppelt so hoch wie für die Gruppe mit NaCl. Die Standardabweichung an den Fehlerbalken beträgt ± 1 .

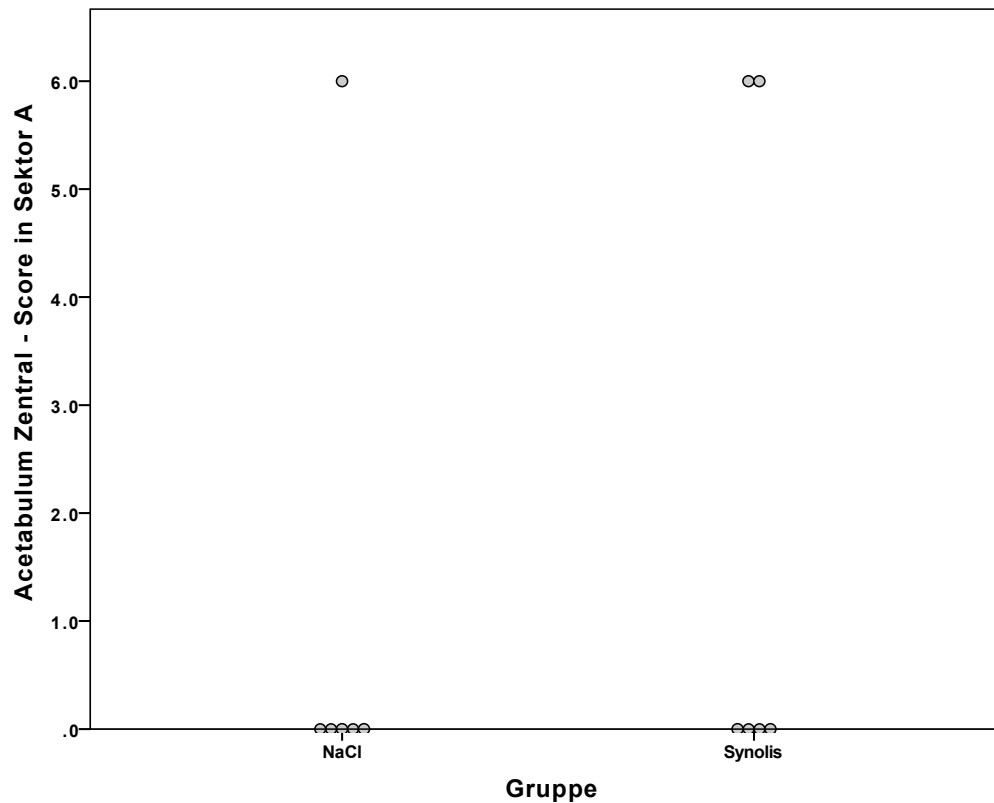


Abb. 5.4.2.2.1.2: Acetabulumscore zentral einzeln links (FAI-Induktion) in Sektor A. In der NaCl-Gruppe ist bei 5/6 und in der Synolis-Gruppe bei 4/6 das Acetabulum in diesem Bereich intakt. Bei 1/6 für NaCl bzw. 2/6 bei Synolis wurde ein Schaden bis auf den subchondralen Knochen beobachtet. 0 = Normal, 1 = Discoloration und Fibrillation, 2 = Knorpelerweichung, 3 = Teppichphänomen, 4 = Cleavage tear, 5 = Delamination mit Cartilage flaps, 6 = Exposed bone

5.4.2.3 Femur

Für die makroskopische Evaluation wurden, wie auch am Acetabulum, drei Regionen betrachtet („3-Uhr“, „9-Uhr“ und „12-Uhr-Region“, siehe Abbildung 4.5.1.1). Daraus ergeben sich pro Gruppe (mit 6 betrachteten linken Hüften) 18 evaluierte Bereiche (Tab. 5.4.2.3.1).

Die rechten Femora waren bei allen Tieren unauffällig. Insgesamt fanden sich an den linken Femora peripher 11 Läsionen (Synolis:NaCl = 5:6). Zentral zeigten sich 13 Läsionen (Synolis:NaCl = 7:6). Dabei waren, sowohl zentral als auch peripher, am meisten Schäden in der 12-Uhr-Region (peripher 9/11 und zentral 8/13 auf 12 Uhr) sichtbar.

Lokalisation	Peripher /Zentral	Behand- lung	Anzahl Läsionen	Morphologisches Bern Grading (0-6)		P Wert Läsionen	P Wert Grading
Overall:	peripher	NaCl	6	0: 12/18 1: 2/18 2: 3/18 6: 1/18	Ø 0.78	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	5	0: 13/18 1: 2/18 2: 1/18 5: 2/18	Ø 0.78		
3 Uhr:	peripher	NaCl	1	0: 5/6 2: 1/6	Ø 0.33	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	0	0: 6/6	Ø 0		
9 Uhr:	peripher	NaCl	1	0: 5/6 2: 1/6	Ø 0.33	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	0	0: 6/6	Ø 0		
12 Uhr:	peripher	NaCl	4	0: 2/6 1: 2/6 2: 1/6 6: 1/6	Ø 1.67	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	5	0: 1/6 1: 2/6 2: 1/6 5: 2/6	Ø 2.33		
Overall:	zentral	NaCl	6	0: 12/18 1: 1/18 2: 2/18 6: 3/18	Ø 1.28	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	7	0: 11/18 1: 1/18 2: 2/18 3: 1/18 5: 1/18 6: 2/18	Ø 1.39		
3 Uhr:	zentral	NaCl	1	0: 5/6 1: 1/6	Ø 1.0	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	2	0: 4/6 2: 1/6	Ø 1.17		

				5: 1/6			
9 Uhr:	zentral	NaCl	1	0: 5/6 6: 1/6	Ø 1.0	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	1	0: 5/6 3: 1/6	Ø 0.5		
12 Uhr:	zentral	NaCl	4	0: 2/6 2: 2/6 6: 2/6	Ø 2.67	p > 0.05	p > 0.05
		Synolis VA	4	0: 2/6 1: 1/6 2: 1/6 6: 2/6	Ø 2.50		

Tab. 5.4.2.3.1: Vergleich der morphologischen Scores des femoralen Knorpels nach FAI Induktion zwischen Synolis VA und NaCl (6 Hüften pro Gruppe). Der P-Wert bezieht sich auf den Vergleich zwischen den beiden getesteten Substanzen (NaCl und Synolis VA). 0 = Normal, 1 = Discoloration und Fibrillation, 2 = Knorpelerweichung, 3 = Teppichphänomen, 4 = Cleavage tear, 5 = Delamination mit Cartilage flaps, 6 = Exposed bone

5.4.2.3.1 Femur peripher

Peripher am Femur zeigte sowohl die NaCl-, als auch die Synolis-Gruppe im Durchschnitt einen Score von 0.78 (Tab. 5.4.2.3.1). Die 12 Uhr Region wies mit 4 in der NaCl-Gruppe und 5 in der Synolis-Gruppe die meisten Schäden auf, wobei in der Synolis-Gruppe jeweils auch ein Schaden auf der 3 und 9 Uhr Position beobachtet wurde (Abb. 5.4.2.3.1.1). Das Scoring betrug auf der 12 Uhr Position für NaCl im Schnitt 1.67 und für Synolis 2.33. Sowohl in der NaCl-Gruppe, als auch in der Synolis-Gruppe fanden sich bei 2/6 Tieren eine Discoloration und Fibrillation (Score = 1) und bei 1/6 eine Knorpelerweichung (Score = 2). Die NaCl-Gruppe zeigte bei 1/6 freigelegten Kochen (Score = 6) und die Synolis-Gruppe bei 2/6 eine Delamination mit Cartilage Flaps (Score = 5) (Abb. 5.4.2.3.1.2).

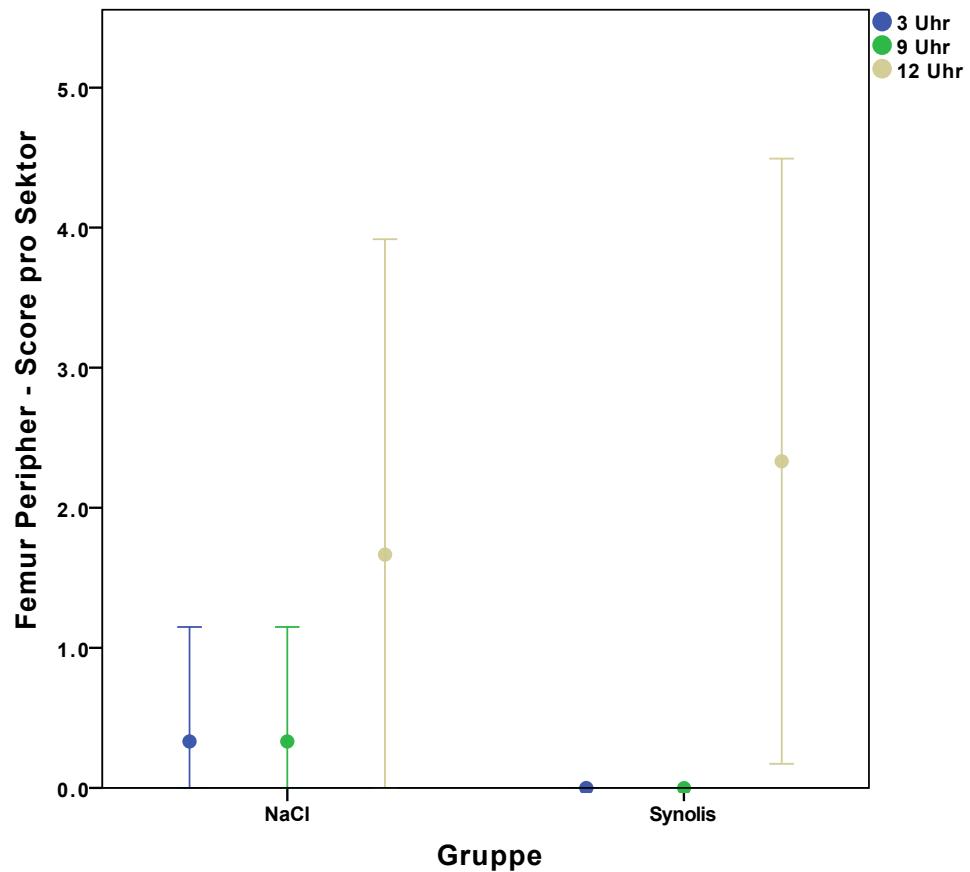


Abb. 5.4.2.3.1.1: Vergleich der peripheren Femur-Makroskopie-Scores zwischen Synolis und NaCl der verschiedenen Bereichen des Femurkopfes. Veränderungen finden sich peripher vor allem im 12 Uhr Bereich (braun). Hier sind die Schäden in beiden Gruppen gleich verteilt. In der NaCl-Gruppe traten, im Gegensatz dazu, auch Schäden in den Bereichen 9 (grün) und 3 Uhr (blau). Die Standardabweichung an den Fehlerbalken beträgt ± 1 .

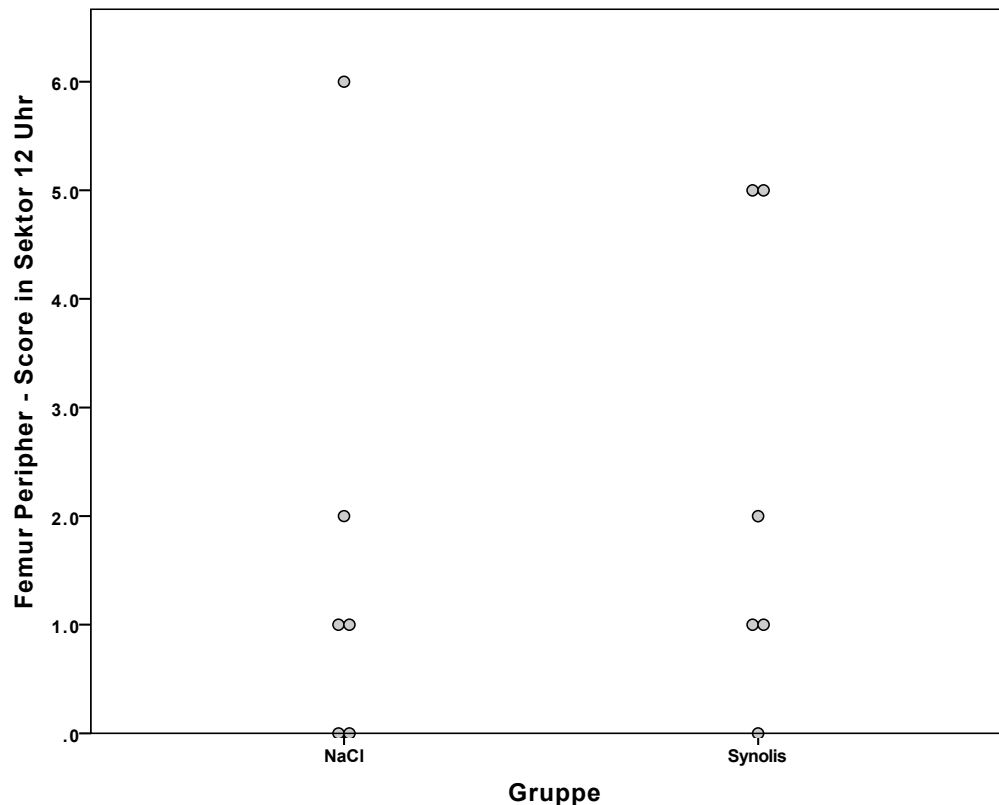


Abb. 5.4.2.3.1.2: Femurscore peripher einzeln links (FAI-Induktion) im 12 Uhr Bereich. Hier ist die Schwere der Schäden nahezu gleichmässig verteilt zwischen den beiden Gruppen. 0 = Normal, 1 = Discoloration und Fibrillation, 2 = Knorpelerweichung, 3 = Teppichphänomen, 4 = Cleavage tear, 5 = Delamination mit Cartilage flaps, 6 = Exposed bone

5.4.2.3.2 Femur zentral

Zentral am Femur zeigte die NaCl-Gruppe einen Durchschnittsscore von 1.28 - die Synolis-Gruppe von 1.39 (Tab. 5.4.2.3.1). Dabei wies die 12 Uhr Region mit 4 Defekten in der NaCl-Gruppe und 4 in der Synolis-Gruppe die meisten Schäden auf (Abb. 5.4.2.3.2.1). Das Scoring betrug auf der 12 Uhr Position für NaCl im Schnitt 2.67 und für Synolis 2.50. Die NaCl-Gruppe wies bei 2/6 in der 12 Uhr Region Knorpelerweichungen (Score = 2) auf. In der Synolis-Gruppe fiel bei jeweils 1/6 Discoloration und Fibrillation (Score = 1), sowie Knorpelerweichung (Score = 2) auf. Sowohl in der NaCl-, als auch in der Synolis-Gruppe wurden bei 2/6 Schäden Exposed bone (Score = 6) beobachtet (Abb. 5.4.2.3.2.2.).

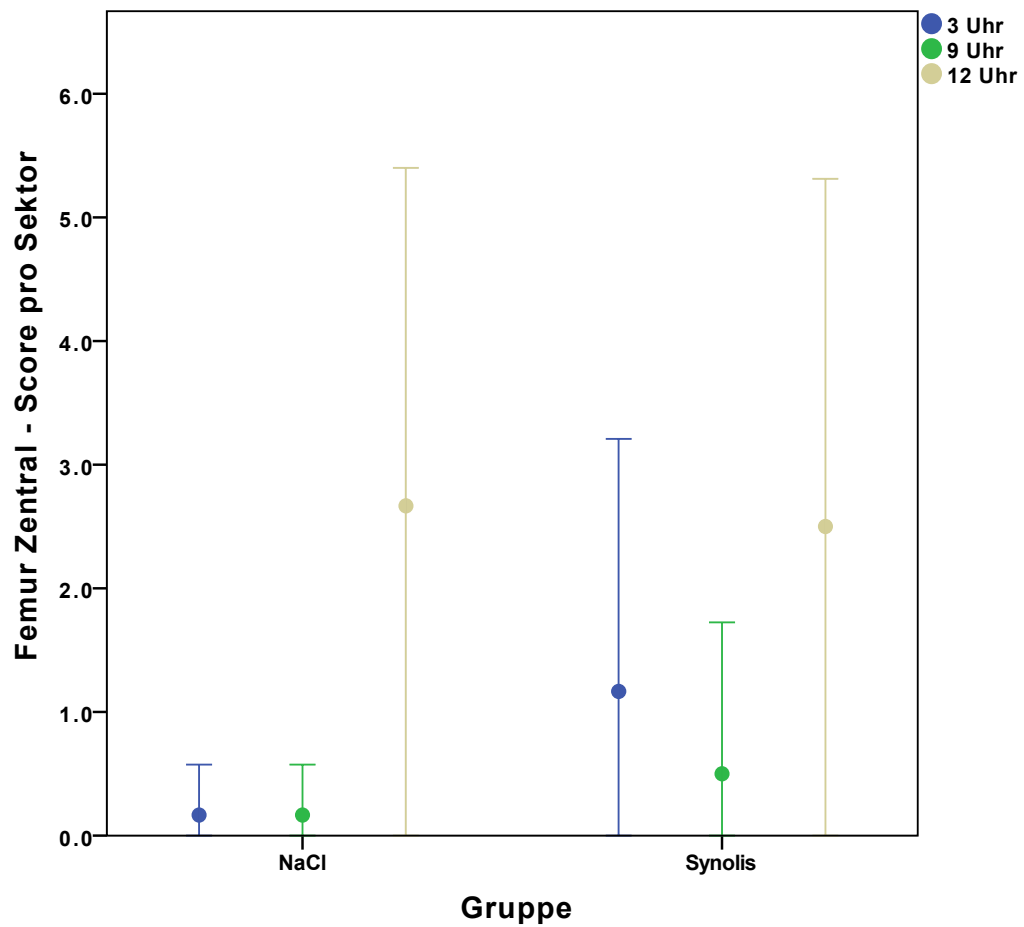


Abb. 5.4.2.3.2.1: Vergleich des zentralen Femur-Makroskopie-Scores zwischen Synolis und NaCl. Veränderungen am Femurkopf finden sich zentral vor allem im 12 Uhr Bereich (braun). Hier sind die Schäden in beiden Gruppen gleich verteilt. In der Synolis-Gruppe traten in den Bereichen 9 (grün) und 3 Uhr (blau) etwas mehr Schädigung als in der NaCl-Gruppe. Die Standardabweichung an den Fehlerbalken beträgt ± 1 .

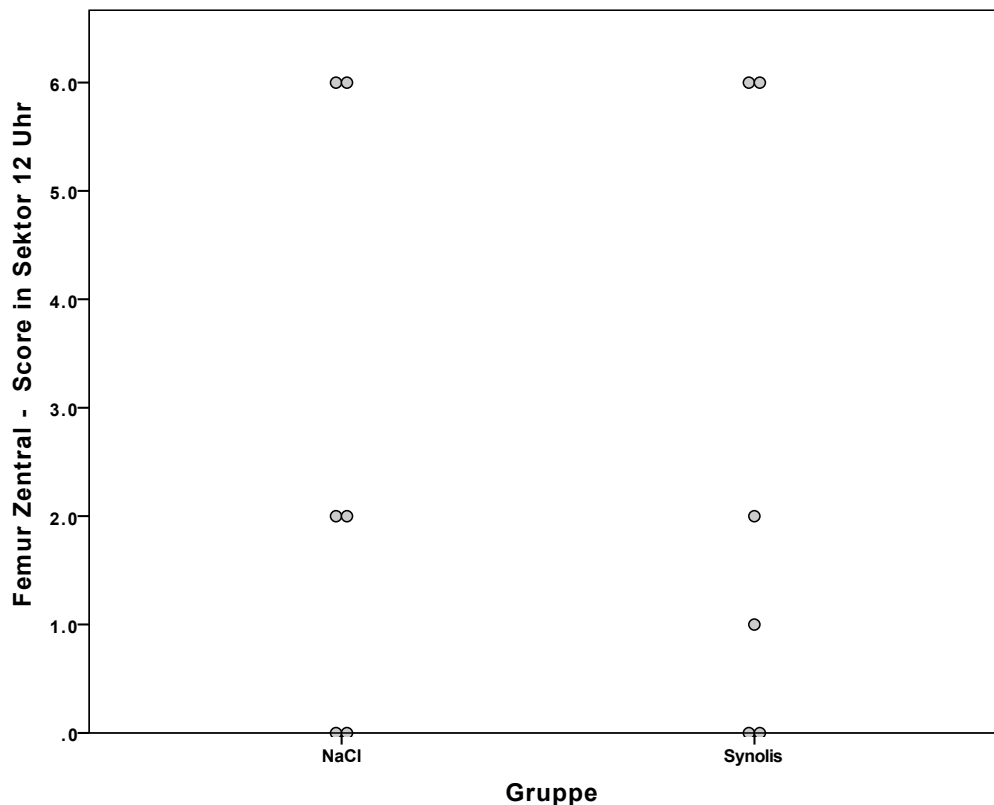


Abb. 5.4.2.3.2.2: Femurscore zentral einzeln links (FAI-Induktion) im 12 Uhr Bereich. Hier war die Schwere der Schäden in beiden Gruppen ähnlich. 0 = Normal, 1 = Discoloration und Fibrillation, 2 = Knorpelerweichung, 3 = Teppichphänomen, 4 = Cleavage tear, 5 = Delamination mit Cartilage flaps, 6 = Exposed bone

5.4.2.4 Korrelationen zwischen Schäden an Labrum, Acetabulum und Femur

Um die Zusammenhänge zwischen den Schäden an Labrum, Acetabulum und Femur herzustellen, wurde von den Daten, die bei der Makroskopie-Auswertung mittels Berner Bewertungsskala gewonnenen wurden, der Pearson-Korrelations-Koeffizient bestimmt. Dabei wurde festgestellt, dass in beiden Gruppen generell eine signifikante Korrelation zwischen den Werten des linken Femurs und Acetabulums besteht (Tab. 5.4.2.4.1 und Anhang, Abb. 2.2.2.1). Der Pearson Korrelations Koeffizient (R) zeigt eine Korrelation an, wenn er im Quadrat (R^2) > 0.6 ist. Falls dabei der p-Wert < 0.05 ist, so ist die Korrelation statistisch signifikant. Zwischen Femur und Acetabulum Overall, also unabhängig von Regionen oder Sektoren der linken Seite besteht eine signifikante Korrelation ($p = 0.002$) mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von 0.797 ($R^2 = 0.635$) (Anhang, Abb. 2.2.2.1).

		Acetabulum Overall links	Femur Overall links
Acetabulum Overall links	R^2	1	0.635
	p-Wert		0.002
	N (Anzahl)	12	12
Femur Overall links	R^2	0.635	1
	p-Wert	0.002	
	N (Anzahl)	12	12

Tab. 5.4.2.4.1: Korrelationen zwischen allen Werten des Acetabulums links und des Femurs links. Statistisch signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt. Dabei handelt es sich um die Korrelation zwischen Acetabulum Overall und Femur Overall, also Acetabulum und Femur unabhängig von Region oder Sektor betrachtet. Es korrelieren die Schäden an beiden linken Anteilen des Hüftgelenks signifikant miteinander.

Generell korrelierten die Werte des Labrums weder mit denen des Acetabulums (z.B. Korrelation mit Region A Acetabulum peripher $R^2 = 0.450$ bei $p = 0.017$), noch mit den Werten des Femurs (z.B. Korrelation mit Femur peripher Region 12 Uhr $R^2 = 0.057$ bei $p = 0.454$).

Des Weiteren wurden die Pearson's Korrelations Koeffizienten des peripheren bzw. zentralen Acetabulums mit dem Femur betrachtet (Tab. 5.4.2.4.2). Die Werte am zentralen Femur und Acetabulum waren signifikant korreliert ($R^2 = 0.674$ bei $p = 0.001$). Auch die zentralen und peripheren Werte des Femurs korrelierten miteinander ($R^2 = 0.725$ bei $p = 0.000$). Die Werte der Peripherie bei Femur und Acetabulum korrelierten nicht statistisch signifikant ($R^2 = 0.106$ bei $p = 0.301$). Ebenso wenig korrelierten die zentralen und peripheren Regionen des Acetabulums miteinander ($R^2 = 0.023$ bei $p = 0.635$).

		Acetabulum Zentral links	Acetabulum Peripher links	Femur Zentral links	Femur Peripher links
Acetabulum Zentral links	R ²	1	-0.023	0.674	0.247
	p - Wert		0.635	0.001	0.100
	N (Anzahl)	12	12	12	12
Acetabulum Peripher links	R ²	-0.023	1	0.0841	0.106
	p - Wert	0.635		0.360	0.301
	N (Anzahl)	12	12	12	12
Femur Zentral links	R ²	0.674	0.0841	1	0.0725
	p - Wert	0.001	0.360		0.000
	N (Anzahl)	12	12	12	12
Femur Peripher links	R ²	0.247	0.106	0.725	1
	p - Wert	0.100	0.301	0.000	
	N (Anzahl)	12	12	12	12

Tab. 5.4.2.4.2: Korrelationen zwischen Femur und Acetabulum peripher und zentral am linken Bein. Statistisch signifikante Korrelationen sind grau hinterlegt. Es korrelieren statistisch signifikant die zentralen Werte von Femur und Acetabulum, sowie die peripheren und zentralen Werte der Femora miteinander.

5.4.2.5 Zusammenfassung der Resultate der Makroskopie in Bezug auf Hypothese 1

Sowohl der erste Eindruck der Makroskopie, als auch der statistische Vergleich der makroskopischen Befunde nach FAI-Induktion zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz und Schwere der chondro-labralen Schäden in den 3 Regionen pro Knochen (Region A, B, C bzw. 3-, 9-, 12-Uhr), sowie insgesamt über alle 18 Regionen, wenn die Unterteilung in peripher und zentrale Anteile miteinbezogen wird (vgl. Abb. 4.5.1.1) zwischen der Gruppe, die Synolis VA intraartikulär appliziert bekam und der NaCl-Gruppe. Die Befunde der einzelnen Tiere aller Regionen des Labrums, Acetabulums und Femurs sind im Anhang in Tab. 2.2.1.1. bis 2.2.1.8 einzusehen.

5.5 Hypothese 2: MRT-Befunde (dGEMRIC)

Bei allen 12 Tieren konnte prä mortal Gadobensäure als Kontrastmittel injiziert und post mortal von den einzelnen Hüften die dGEMRIC Sequenzen im MRT gefahren werden. Je höher die dGEMRIC-Werte, desto höher ist der Glykosaminoglykangehalt im Knorpel und desto geringer der Knorpelschaden in diesem Bereich.

Betrachtete man zuerst die rechte und die linke (operierte) Gliedmasse gesamthaft, fiel auf, dass in der Synolis-Gruppe der dGEMRIC-Index (355 ± 56 ms) rechts signifikant ($p < 0.001$) höher war als links (320 ± 42 ms) (Abb. 5.5.1). Das heisst, dass der Knorpel der nicht-operierten Gliedmasse intakter zu sein schien als der der FAI-induzierten, linken Gliedmasse.

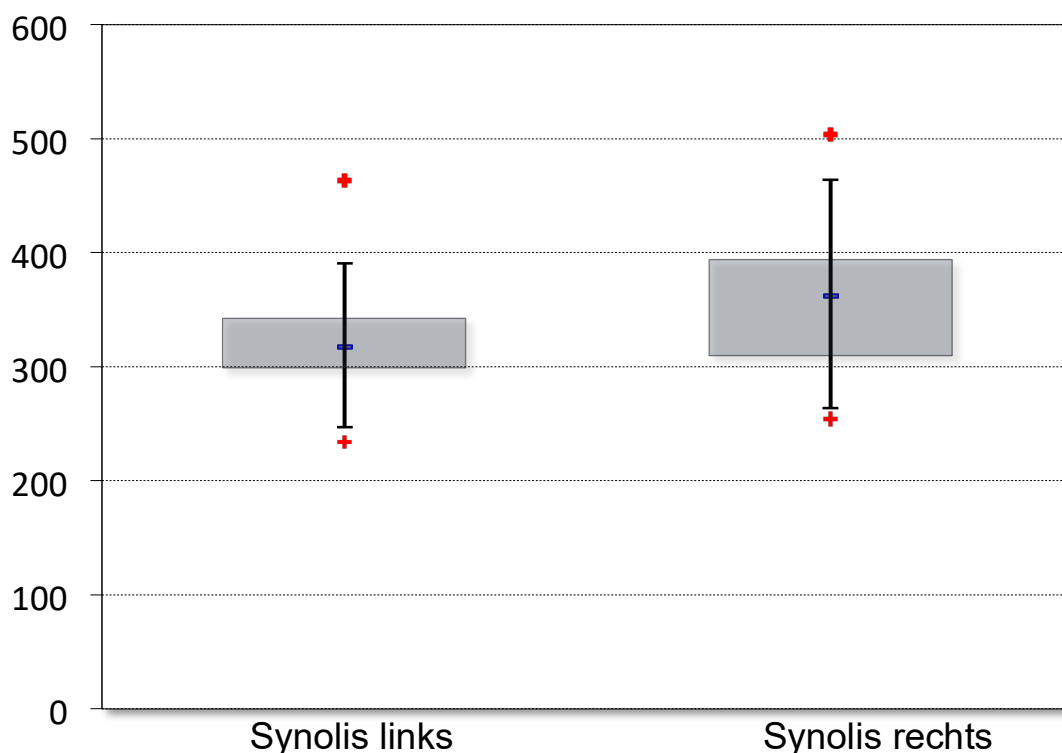


Abb. 5.5.1: Vergleich der Overall-Werte (dGEMRIC) der linken (FAI) und rechten (nicht operierten) Gliedmasse innerhalb der Synolis-Gruppe. Es zeigt sich, dass die Werte rechts höher sind, also der Knorpel mehr Glykosaminoglykane enthält und somit intakter ist, als links. Der Unterschied ist signifikant ($p=0.001$).

Dagegen zeigte sich in der NaCl-Gruppe, dass der Wert des linken Beins (418 ± 68 ms) geringfügig höher war, als der des rechten (409 ± 86 ms) (Abb. 5.5.2). In der NaCl-Gruppe unterscheiden sich die Werte nicht zwischen der linken und rechten Hüfte, da der Unterschied nicht signifikant war ($p = 0.434$).

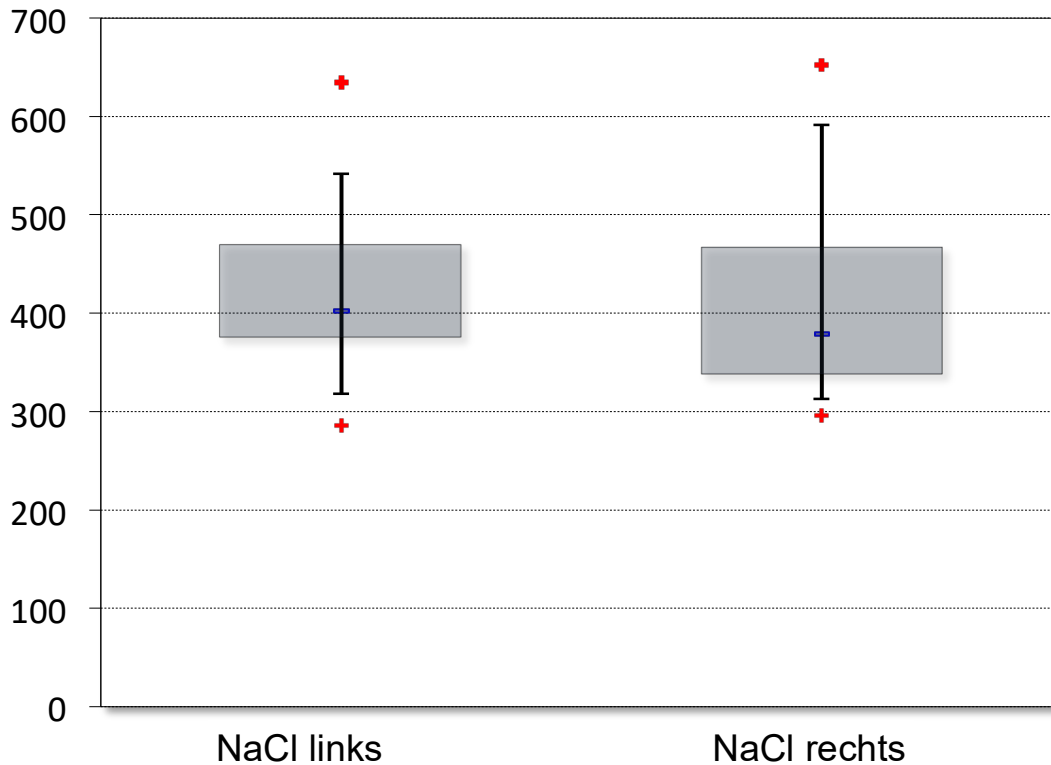


Abb. 5.5.2: Vergleich der Overall-Werte (dGEMRIC) der linken (FAI) und rechten (nicht operierten) Gliedmasse innerhalb der NaCl-Gruppe. Die Werte sind nicht unterschiedlich ($p=0.434$).

Betrachtet man die einzelnen Regionen, war in der NaCl-Gruppe der dGEMRIC-Index der nicht-operierten Gliedmasse in 2 der 3 Regionen (nicht signifikant) höher, also besser, als der der FAI-Gliedmasse. In der Synolis-Gruppe war in allen 3 Regionen rechts der Wert höher als links, wobei der Unterschied in allen drei Regionen und insgesamt signifikant war. (Tab. 5.5.1 sowie Boxplots im Anhang, Abb. 2.2.3.1 und Abb. 2.2.3.2). Hier waren jeweils die Werte der rechten, nicht operierten Seite höher, somit mehr Glykosaminoglykane im Knorpel enthalten, als an der linken Hüfte mit Impingement-Induktion (Tab. 5.5.1).

Lokalisation	NaCl			Synolis		
	links	rechts	P Wert links vs. rechts	links	rechts	P Wert links vs. rechts
Overall:	418 ± 68	409 ± 86	p = 0.434	320 ± 42	355 ± 56	<u>p < 0.001</u>
Region A:	412 ± 61	416 ± 77	p = 0.923	334 ± 42	376 ± 55	<u>p = 0.004</u>
Region B:	429 ± 78	403 ± 72	p = 0.154	315 ± 37	361 ± 53	<u>p < 0.001</u>
Region C:	401 ± 67	418 ± 101	p = 0.235	311 ± 44	330 ± 51	<u>p = 0.043</u>

Tab. 5.5.1: Vergleich der dGEMRIC Werte des femoralen und acetabulären Knorpels der linken Gliedmasse (mit FAI-Induktion) mit dem der rechten Gliedmasse (nicht operiert) innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe. Signifikant unterschiedlich sind die dGEMRIC-Messwerte der rechten und linken Gliedmasse sowohl insgesamt (Overall), als auch in allen drei einzelnen Regionen (unterstrichene Werte in Tabelle s.o.).

Weiterhin wurden Messungen innerhalb einer Seite bezüglich der Gruppenzugehörigkeit betrachtet (Tab. 5.5.2).

Lokalisation	Behandlung	dGEMRIC Index (ms) links	P Wert links	dGEMRIC Index (ms) rechts	P Wert rechts
Overall:	NaCl	418 ± 68	<u>p < 0.001</u>	409 ± 86	<u>p < 0.001</u>
	Synolis	320 ± 42		355 ± 56	
Region A:	NaCl	412 ± 61	<u>p < 0.001</u>	416 ± 77	p = 0.068
	Synolis	334 ± 42		376 ± 55	
Region B:	NaCl	429 ± 78	<u>p < 0.001</u>	403 ± 72	<u>p = 0.015</u>
	Synolis	315 ± 37		361 ± 53	
Region C:	NaCl	401 ± 67	<u>p < 0.001</u>	418 ± 101	<u>p < 0.001</u>
	Synolis	311 ± 44		330 ± 51	

Tab. 5.5.2: DGEMRIC Messwerte für den acetabulären und femoralen Knorpel der FAI-induzierten und der nicht-operierten Hüfte. Vergleich zwischen der NaCl-Gruppe und der Synolis-Gruppe. Statistisch signifikante Unterschiede (als unterstrichen gekennzeichnet mit p < 0.05) zeigen sich sowohl bei linker, als auch rechter Gliedmasse im Overall Index, sowie bei allen anderen Regionen, ausser in Region A der rechten Gliedmasse. Generell sind die Werte für links in der NaCl-Gruppe höher als in der mit Synolis behandelten Gruppe. An der rechten, nicht-operierten Gliedmasse verhält es sich ebenso. So enthielt also laut dGEMRIC-Messung der Knorpel in der NaCl-Gruppe mehr Glykosaminoglykane und war somit weniger geschädigt als der der Synolis-Gruppe.

Es zeigte sich, dass sowohl links, als auch rechts die Werte der NaCl-Gruppe höher waren als die der Synolis-Gruppe (Abb. 5.5.3 und 5.5.4). Dies war Overall und in allen 3 Regionen der Fall. Die Unterschiede der dGEMRIC Indexe waren Overall (p < 0.001) und in allen 3 Regionen (Region C p < 0.001, Region A FAI p < 0.001, Region B FAI

$p < 0.001$, Region B rechts (nicht operiert) $p = 0.015$, mit Ausnahme der Region A rechts ($p = 0.068$), statistisch signifikant (Anhang, Abb. 2.2.3.3 und 2.2.3.4) Gemäss der dGEMRIC-Messung wies der Knorpel in der NaCl-Gruppe mehr Glykosaminoglykane auf, was auf eine geringere Schädigung hinweist.

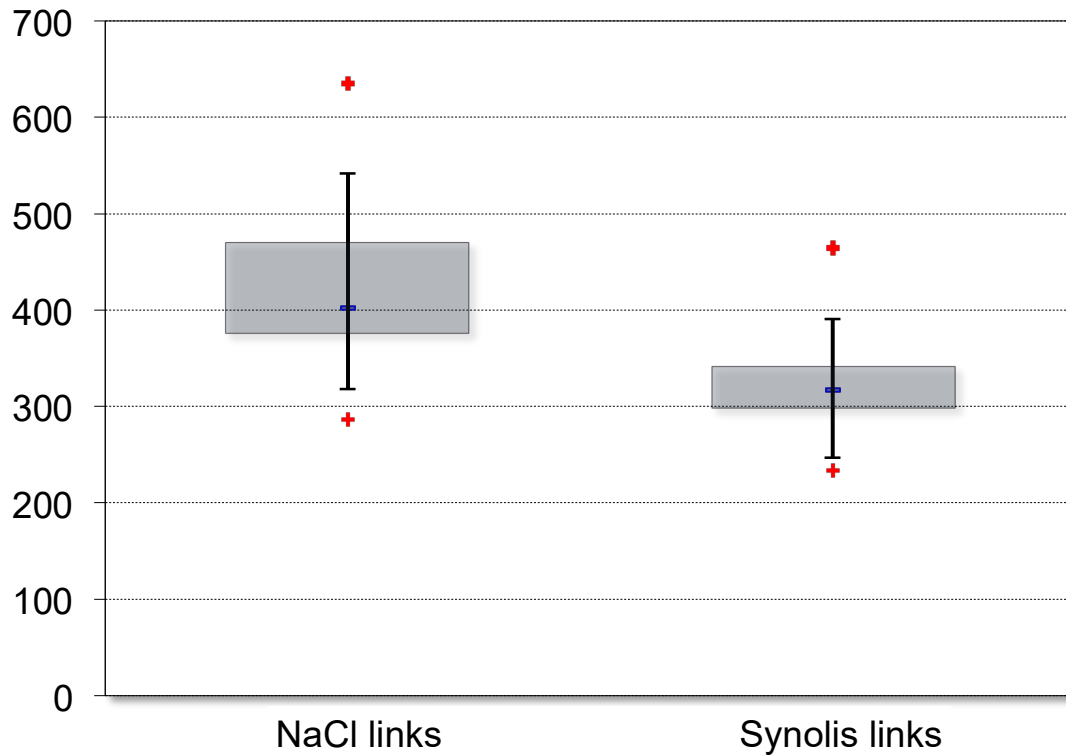


Abb. 5.5.3: Vergleich der dGEMRIC-Messwerte an der linken Gliedmasse (FAI) zwischen der NaCl- und der Synolis-Gruppe. Es besteht bei Vergleich der Overall-Werte ein signifikanter Unterschied ($p = 0.001$). Die Werte in der NaCl-Gruppe sind signifikant höher, was darauf hinweist, dass der Knorpel signifikant intakter ist, als der in der Synolis-Gruppe.

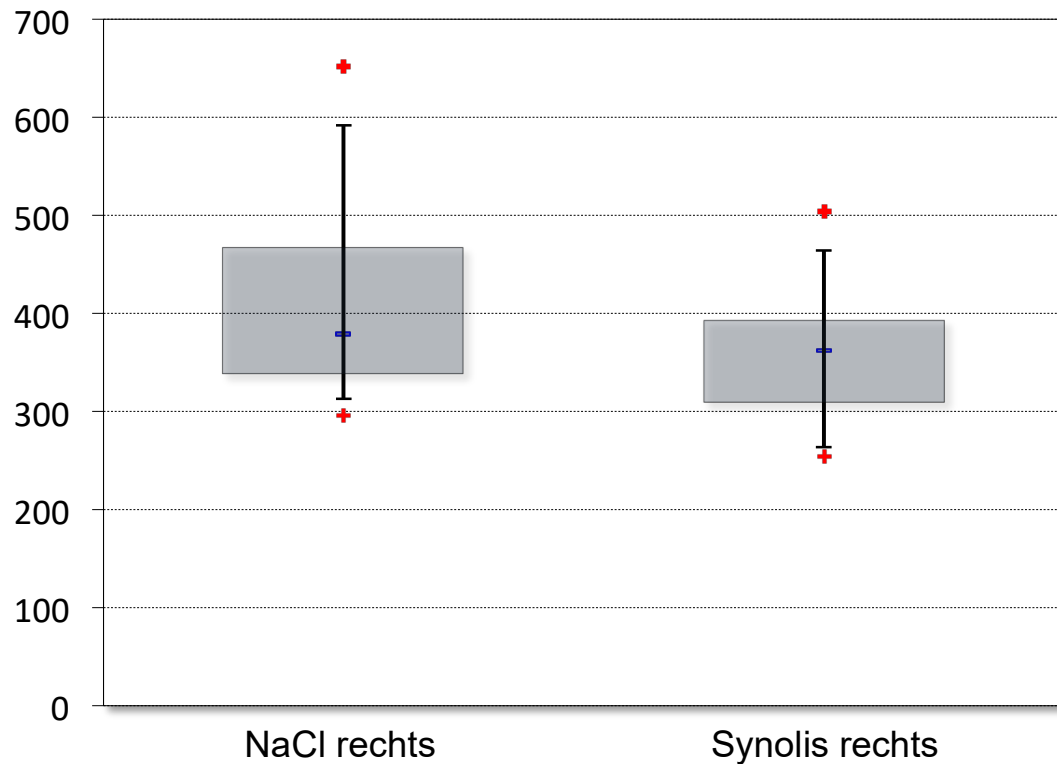


Abb. 5.5.4: Vergleich der dGEMRIC-Messwerte an der rechten Gliedmasse (nicht operiert) zwischen der NaCl- und der Synolis-Gruppe. Es besteht bei Vergleich der Overall-Werte ein signifikanter Unterschied ($p = 0.001$). Die Werte in der NaCl-Gruppe sind signifikant höher, also der Knorpel signifikant intakter als der in der Synolis-Gruppe.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die dGEMRIC Werte für die Synolis-Gruppe sowohl an der linken, FAI-Induzierten Gliedmasse, als auch an der rechten, nicht-operierten Gliedmasse signifikant niedriger waren als für die NaCl-Gruppe ($p < 0.001$).

5.6 Hypothese 3: Röntgenologische Befunde

Die Röntgenbilder aller Tiere (Abb. 5.6.2 und 5.6.3) wurden prä- und postoperativ, sowie postmortal nach Ablauf der Lebenszeit befundet. Es wurde der Tönnis-Arthrosegrad (vgl. Abbildung 5.6.1) und der Alpha-Winkel bestimmt und hier die beiden Behandlungsgruppen miteinander verglichen.

Die Röntgenbilder zeigten weder prä- noch postoperativ Anzeichen für Arthrose. Auch auf den postmortalen Röntgenbildern nach Ablauf der 100 Tage Überlebenszeit konnten keine Arthrosezeichen (Gelenkspaltinkongruenz, Gelenkspaltverengung, periartikuläre, osteophytäre Zubildungen) festgestellt werden (Abb. 5.6.2 rechte Gliedmasse und 5.6.3 linke Gliedmasse).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Graduierung der konventionell radiologisch diagnostizierten Arthrose, bestimmt mit der Tönnis Klassifikation. Sowohl präoperativ, postoperativ, als auch zum Zeitpunkt der Euthanasie war der Tönnis Score für alle linken und rechten Hüften, sowohl in der Gruppe mit Synolis VA, als auch in der Gruppe mit NaCl jeweils 0 ($p > 0.05$).

Ausserdem wurde noch der α -Winkel gemessen und das Hüftgelenk zu den drei oben genannten Zeitpunkten auf Subluxationen untersucht.

Der α -Winkel der linken Gliedmasse (Tabelle 5.6.1) variierte präoperativ unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit zwischen 93° und 98° ($\emptyset 95^\circ$). Postoperativ variierte er zwischen 85° und 95° ($\emptyset 90^\circ$), was zeigt, dass sich der Winkel im Durchschnitt um 5° durch die Keilosteotomie verkleinert hat. An der rechten Gliedmasse veränderte sich der α -Winkel nicht: Präoperativ zwischen 91° und 98° ($\emptyset 95^\circ$) bzw. postoperativ zwischen 92° und 97° ($\emptyset 95^\circ$). Zum Zeitpunkt des Sacrifice war der α -Winkel beider Gliedmassen unverändert zur postoperativen Messung.

Die linken Gliedmassen der mit Synolis behandelten Tiere hatten zum Zeitpunkt der Euthanasie einen α -Winkel von 89° , während an der linken Gliedmasse der NaCl-Gruppe ein α -Winkel von $\emptyset 91^\circ$ gemessen wurde.

α -Winkel	Gruppe	Gliedmasse	prä OP	post OP	Sacrifice
Schaf Nr.					
77.09	NaCl	links	93°	91°	91°
		rechts	94°	92°	91°
77.10	NaCl	links	97°	92°	90°
		rechts	96°	94°	95°
77.11	NaCl	links	98°	93°	92°
		rechts	96°	95°	95°
77.12	NaCl	links	98°	95°	95°
		rechts	98°	97°	97°
77.13	NaCl	links	96°	90°	90°
		rechts	95°	95°	94°
77.32	NaCl	links	95°	87°	87°
		rechts	95°	95°	94°
77.18	Synolis	links	96°	92°	91°
		rechts	96°	96°	95°
77.19	Synolis	links	95°	90°	90°
		rechts	94°	95°	96°
77.24	Synolis	links	94°	90°	90°
		rechts	95°	95°	93°
77.28	Synolis	links	96°	90°	90°
		rechts	96°	96°	96°
77.30	Synolis	links	93°	85°	84°
		rechts	91°	92°	90°
77.31	Synolis	links	94°	87°	89°
		rechts	96°	95°	95°

Tab. 5.6.1: Die α -Winkel aller Schafe prä- und postoperativ, sowie zum Zeitpunkt der Euthanasie (Sacrifice)

Subluxationen konnten auf den Röntgenbildern an der rechten Gliedmasse zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden.










Bei 7/12 Tieren konnten an der linken, FAI-induzierten Gliedmasse eine Subluxation im Hüftgelenk diagnostiziert werden (Tab. 5.6.2). Davon sind 2 aus der NaCl-Gruppe und 5 aus der Synolis Gruppe. 2/2 Tieren aus der NaCl-Gruppe mit Subluxation hatten diese zum postoperativen und postmortalen Zeitpunkt. 3/5 Tieren mit Subluxation aus der Synolis-Gruppe hatten zeigten diese postoperativ und postmortal, 1 der 5 Tiere zeigte















dies präoperativ und postmortal und 1 der 5 Tiere nur zum postmortalen Zeitpunkt. Die Subluxationen wurden an beiden Ebenen der Röntgenbilder beurteilt. Auf den Abb. 5.6.2 und 5.6.3 nur die Ebene abgebildet, auf der das postoperative Ergebnis und postmortal die Heilung oder Pseudarthrose der Osteotomie am besten sichtbar ist.

Subluxation	Gruppe	Gliedmasse	Subluxation ja/nein (1/0)		
			prä OP	post OP	Sacrifice
77.09	NaCl	links	0	1	1
		rechts	0	0	0
77.10	NaCl	links	0	0	0
		rechts	0	0	0
77.11	NaCl	links	0	0	0
		rechts	0	0	0
77.12	NaCl	links	0	1	1
		rechts	0	0	0
77.13	NaCl	links	0	0	0
		rechts	0	0	0
77.32	NaCl	links	0	0	0
		rechts	0	0	0
77.18	Synolis	links	0	0	0
		rechts	0	0	0
77.19	Synolis	links	0	1	1
		rechts	0	0	0
77.24	Synolis	links	0	1	1
		rechts	0	0	0
77.28	Synolis	links	1	0	1
		rechts	0	0	0
77.30	Synolis	links	0	1	1
		rechts	0	0	0
77.31	Synolis	links	0	0	1
		rechts	0	0	0

Tab. 5.6.2: Subluxationen des Hüftgelenks. Anhand der Röntgenaufnahmen der Tiere zum prä- und postoperativen, sowie zum postmortalen Zeitpunkt wurde das Hüftgelenk auf Subluxationen untersucht. Dafür wurden die Aufnahmen beider Ebenen betrachtet (vgl. Bsp. Abb. 4.3.3.1.2 und 4.3.3.1.3). Bei 7/12 Tieren konnten Subluxationen festgestellt werden.

	Prä OP	Post OP	Euthanasie
rechts			

77.09 (NaCl)			
77.10 (NaCl)			
77.11 (NaCl)			
77.12 (NaCl)			
77.13 (NaCl)			

77.32 (NaCl)			
77.18 (Synolis)			
77.19 (Synolis)			
77.24 (Synolis)			
77.28 (Synolis)			

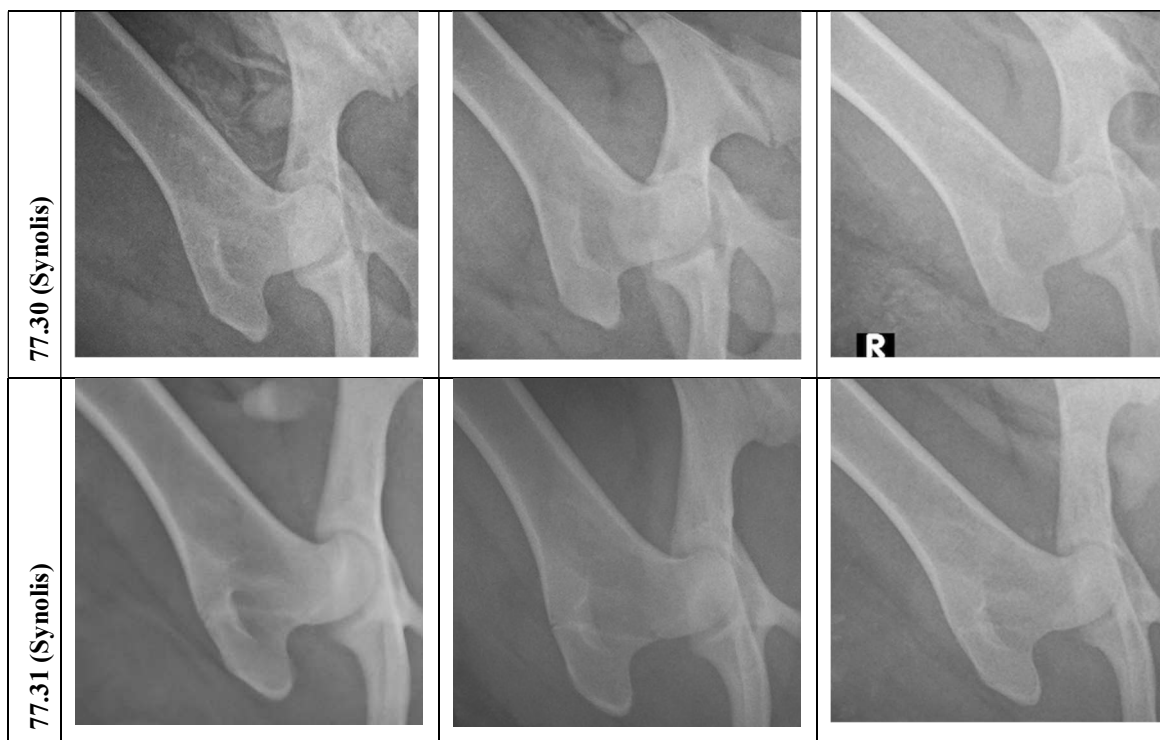
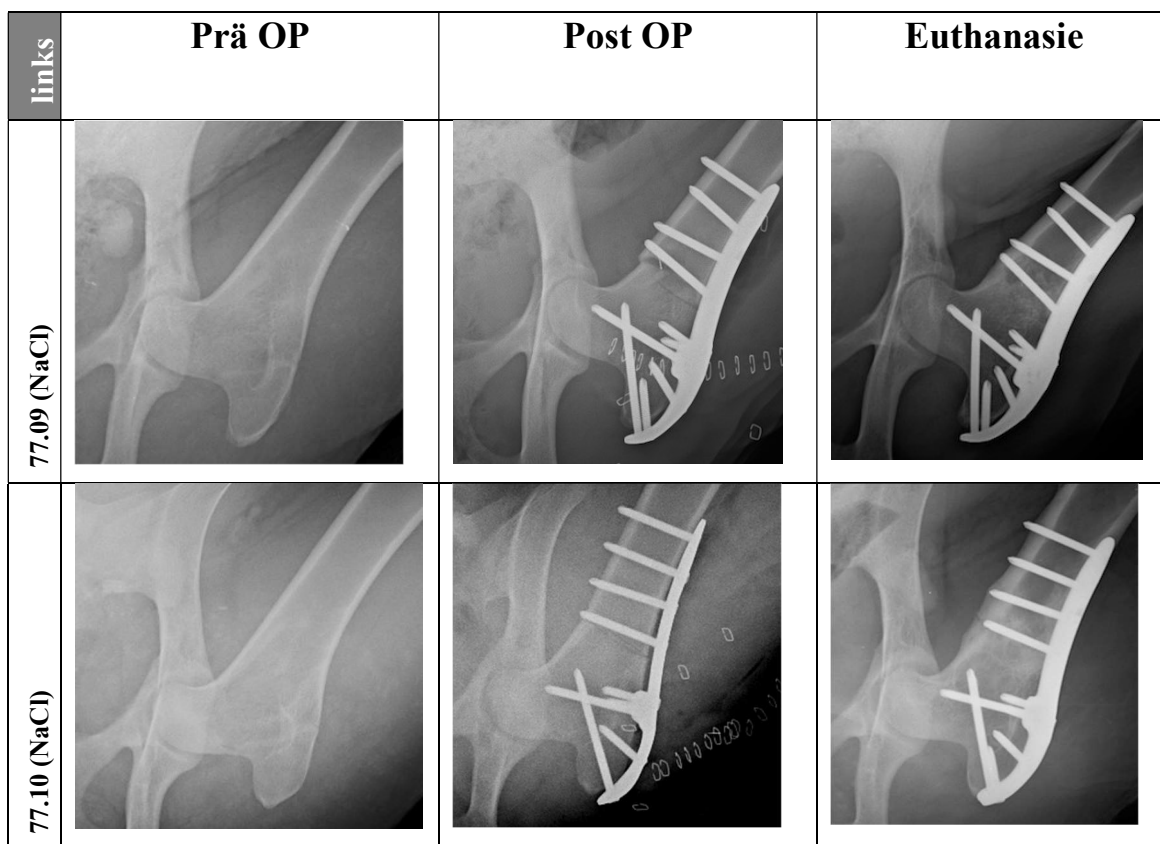


Abb. 5.6.2: Röntgenbilder der rechten, nicht operierten, Gliedmasse. Von links nach rechts – prä- und postoperative Bilder, sowie bei Euthanasie.



77.11 (NaCl)			
77.12 (NaCl)			
77.13 (NaCl)			
77.32 (NaCl)			
77.18 (Synolis)			

77.19 (Synolis)			
77.24 (Synolis)			
77.28 (Synolis)			
77.30 (Synolis)			
77.31 (Synolis)			

Abb. 5.6.3: Röntgenbilder der linken, operierten, Gliedmasse. Von links nach rechts – prä- und postoperative Bilder, sowie bei Euthanasie. Auf den postmortalen Bildern sieht man bei 9/12 Tieren eine zeitentsprechend gut verheilte Osteotomiestelle, bei 2/12 (Schaf 77.24 und 77.28) eine gelockerte Platte, sowie bei 3/12 eine für die Überlebenszeit nicht ausreichend verheilte Osteotomie (Schaf 77.24, 77.28, 77.30) mit Anzeichen für Pseudarthrose.

6 Diskussion

6.1 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob ein ins Hüftgelenk injiziertes Hyaluronsäurepräparat die Entwicklung einer FAI-Coxarthrose verhindern oder verlangsamen kann. Dafür wurde in 12 Schafen ein Femoroacetabuläres Impingement (FAI) induziert. Dass durch diesen Eingriff eine sekundäre Früharthrose entsteht, ist in Vorgängerstudien bewiesen worden [78, 144].

In der vorliegenden Studie wurden 6 von 12 Tieren intraartikulär (linkes Hüftgelenk) mit einer HA-Sorbitol-Injektion behandelt, während die andere Hälfte der Schafe NaCl als Placebo ins Hüftgelenk injiziert bekam. Zum Erfolg von Hyaluronsäureinjektionen in arthrotische Gelenke gibt es uneinheitliche Ergebnisse in Humanstudien, deren Auswertung im Allgemeinen auf subjektiven Schmerzscorings basierte [125]. Es wurde bisher keine Studie im Tiermodell veröffentlicht, in der HA mit Sorbitol als Antioxidans kombiniert zur Prävention verwendet wurde. Mit dieser Arbeit konnte anhand der Auswertung der makroskopischen Knorpelbeschaffenheit, der, biochemischen MRT-Werte und der zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigten Röntgenbilder der Effekt des HA-Präparates auf die chondrolabralen Strukturen im Hüftgelenk untersucht werden. Die Daten dieser Arbeit weisen darauf hin, dass die einmalige Injektion des Hyaluronsäure/Sorbitolpräparates keine Verzögerung in der Entwicklung einer Impingement-induzierten Coxarthrose bewirkt. Röntgenologisch wurden zu keinem Zeitpunkt Anzeichen für Arthrose gesehen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass z.T. signifikant niedrigere Werte in der biochemischen dGEMRIC-MRT-Sequenz in der mit Synolis behandelten, als in der mit NaCl behandelten Gruppe zu finden waren. Niedrigere dGEMRIC-Werte sprechen für eine weiter vorangeschrittene Degeneration des Knorpels, da diese sinken, wenn der Glykosaminoglykgehalt im Knorpel abnimmt. Hier gab es allerdings schwer interpretierbare Ergebnisse, da in der Synolis-Gruppe auch an der nichtbehandelten rechten Gliedmasse die Werte niedriger waren als in der NaCl-Gruppe. Zuletzt wurden die prä- sowie postoperativen und postmortalen Röntgenbilder auf Arthrosezeichen untersucht und mithilfe des Tönniesgrades beurteilt.

In keiner der beiden Gruppen konnte an einem der drei definierten Zeitpunkte des Experiments röntgenologisch eine Arthrose diagnostiziert werden.

6.2 Versuchstiere

Die in dieser Studie verwendeten Schafe waren von unterschiedlichem Körpergewicht. Dies gilt allerdings nur für die Tiere innerhalb der Gruppe, die in dieser Arbeit behandelt wird und nicht für die gesamte Studienpopulation der in Abb. 3.1.1 veranschaulichten Gruppenaufteilung.

Die Schafe der NaCl-Gruppe waren in dieser hier behandelten Gruppe signifikant leichter als die für die Synolis-Gruppe operierten Tiere. Möglicherweise hat das höhere Körpergewicht der Schafe der Studiengruppe die Entstehung von vermehrt chondrolabralen Schäden und die Entstehung einer Arthrose begünstigt. Durch das höhere Gewicht werden alle Anteile des Hüftgelenks stärker beansprucht. Vom Menschen ist bekannt, dass Übergewicht prädisponierend für die Entstehung einer Arthrose ist [145, 146], insbesondere auch weil Fettgewebe metabolisch aktiv ist. Das früher als passiver Energiespeicher betrachtete Fettgewebe konnte in Studien als hochgradig metabolisch aktives endokrines Gewebe identifiziert werden [147]. Es sezerniert Adipozytokine wie Leptin, Resistin und Adiponectin, welche bei Patienten mit Arthrose und Adipositas vermehrt in der Synovia und im Plasma gefunden wurden [148, 149]. Vor allem Leptin hat durch seine synergistische Wirkung mit proinflammatorischen Zytokinen eine entzündliche und degenerative Wirkung auf Knorpelgewebe [150]. Vergleichbare Studien gibt es in Schafen bisher nicht. Ausserdem ist unklar, ob das höhere Gewicht der Tiere aus vermehrtem Anteil an Fettgewebe resultierte oder die Tiere nur muskulöser oder grösser waren. Ausserdem ist anzunehmen, dass bei systemischen Ursachen, wie Fettleibigkeit, beide Hüftgelenke betroffen sein müssten. Bei den Schafen dieser Studie konnten, zumindest in der Makroskopie, nur linksseitig Defekte am Hüftgelenk identifiziert werden.

Das Labrum und der Gelenkknorpel werden dennoch insgesamt bei einem höheren Gewicht vermehrt belastet. In der Synolis-Gruppe mussten 2/6 Tieren länger als geplant im Hängesystem unterstützt werden, wobei eines der beiden Tiere aufgrund einer Pseudarthrose sogar die gesamte Überlebenszeit im Netz verbringen musste. Pseudarthrotische Veränderungen waren in der Synolis-Gruppe häufiger (3/6 Tieren) als in der NaCl-Gruppe (0/6 Tieren) zu finden. Betrachtete man die Gewichte der drei Tiere, bei denen es Pseudarthrosen gab, bzw. 2 von ihnen länger im Hängesystem

waren, stellte man fest, dass sie mit 60.0 kg, 63.6 kg und 65.0 kg über dem Durchschnittsgewicht der NaCl-Gruppe (56.28 kg) und 2 der 3 Tiere auch über dem Durchschnitt der Synolis-Gruppe (62.84 kg) lagen. Für das Gelingen der Operation und das Verheilen der Keilosteotomie gibt neben dem Körpergewicht eine Vielzahl an weiteren Einflussfaktoren. Dazu zählen das optimale Positionieren der Osteosyntheseplatte und die exakte Keilosteotomie auf Höhe des Trochanter minors und eine/n mit Knochenoperationen im Schafmodell erfahrene/n Chirurgen/Chirurgin. Für eine komplikationslose postoperative Periode ist es wichtig, das osteotomierte Bein möglichst gleichmässig und schonend zu belasten, dies ist im Schafmodell vom individuellen Charakter des Tieres abhängig. Einflüsse auf die Knochenheilung haben ausserdem das Alter des Tieres und andere Erkrankungen. Das Alter war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Des Weiteren wurden alle Tiere mittels Allgemeinuntersuchung, Blutbild und Blutchemie auf mögliche Koerkrankungen untersucht und für gesund und studentauglich befunden. So ist das höhere Gewicht der Tiere der Synolis-Gruppe der einzige nachweisbare Einflussfaktor, der bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation und dem Vergleich mit der grösseren Tierzahl dann nichtmehr signifikant ist, da sich hier insgesamt die Gewichte nichtmehr unterscheiden.

6.3 Makroskopische Untersuchung des Gelenkknorpels

In zwei Vorgängerstudien wurde das Schafmodell zur Induktion eines Femoroacetabulären Impingements und den daraus resultierenden osteoarthrotischen Veränderungen im Hüftgelenk etabliert [144, 151]. In der vorliegenden Studie konnte das Modell deshalb verwendet werden, um den Effekt eines Hyaluronsäure-Präparates mit einem zugesetzten Antioxidans (Synolis VA) auf die Entstehung einer Coxarthrose zu überprüfen. Dass nur an den linken, operierten Hüftgelenken der Schafe Schäden gefunden wurden, spricht für ein funktionierendes FAI-Modell und eine erfolgreiche Operationstechnik.

Bei makroskopischer Betrachtung des Labrums stellte sich heraus, dass es auf der linken (operierten) Seite auffällig wulstiger und mit der Kapsel verbacken erschien. Das liegt sicherlich zum einen an dem operativen Eingriff selbst, bei dem eine Manipulation nahe des Gelenks stattfand, zum anderen und wahrscheinlich zum grösseren Teil an der Induktion des Impingements, das durch den pathologischen Knochenkontakt zwischen Femur und Acetabulum eine Reizung und Schädigung im Gelenk auslöst, die später zu

einer Arthrose führt. Dabei sind entzündliche Veränderungen der Beginn dieser Entwicklung. Am Labrum war die Anzahl der Tiere mit Schaden in beiden Behandlungsgruppen, NaCl und Synolis, gleich hoch. Der Schweregrad variierte nur leicht. Die am häufigsten beobachteten Labrumschäden waren chondrolabrale Separationen und Labrumriss, beide kamen ausschliesslich in Region A vor. Auch in den beiden Vorgängerstudien fanden sich die Schäden mehrheitlich in diesem Bereich des Gelenkes. Die beobachtete Verdickung der Kapsel, des Labrums und der Synovialmembran sind auch beim Menschen typische Befunde und resultieren aus der ständigen mechanischen Reizung durch das Impingement und die damit einhergehende Entzündung der genannten Strukturen. Insgesamt erschien in der Synolis-Gruppe sowohl das Labrum weniger wulstig als auch die Transitionszone am chondrolabralen Übergang auf Höhe der s-förmigen Einziehung weniger prominent entzündlich als in der NaCl-Gruppe, was auf eine etwas geringgradigere Entzündungsreaktion hindeuten könnte.

Zentral und peripher fanden sich am Acetabulum nahezu gleich viele Knorpelläsionen. Betrachtete man den zentralen Bereich genauer, zeigten sich in der Synolis-Gruppe doppelt so viele Defekte (NaCl:Synolis=3:6) bei höherem Schweregrad (Schweregrad: NaCl: Ø 1, Synolis Ø 2). Betrachtete man dann den peripheren Anteil separat befanden sich hier die meisten Läsionen in der Region A (9/10). Hierbei handelte es sich meist um sogenannte „Teppichphänomene“ (Abb. 5.4.2.2.1.1 und 5.4.2.2.1.2). So bezeichnet man Knorpelerweichungen und –abhebungen vom darunterliegenden Knochen. Diese Veränderungen sind auch beim Menschen gängige Befunde in dieser acetabulären Region und kommen durch das wiederholte Einschieben des Cam-Impingement-typischen, asphärischen Femurkopfes bei Flexion zustande. Hierbei wird der Knorpel beider Knochen komprimiert, aufgeraut und aufgeschoben. Die Farbe des Knorpels war nicht mehr bläulich porzellanfarben sondern bei beiden Gruppen wolzig entfärbt, z.T. von gelblicher Farbe, was auf eine starke Beanspruchung und auch strukturelle Veränderung des Gewebes hinweist. Diese Verfärbung des Knorpels trat in beiden Gruppen in gleicher Ausprägung und Anzahl auf. Zentral waren die Schäden in allen drei Regionen gleich verteilt. Bei 3 von 12 Tieren (1 in der NaCl-Gruppe und 2 in der Synolis-Gruppe) war zentral kein Knorpelgewebe mehr vorhanden war und der subchondrale Knochen hatte zirkuläre Osteophyten gebildet. Auch zentrale Osteophyten sind typische Befunde einer beginnenden Arthrose (Abb. 2.4.6.4). So ist es naheliegend, dass aufgrund der dort scheinbar besonders starken Schäden und Beanspruchung auch

das Fettgewebe in der Fossa acetabularis geschwollen und entzündet aussah. Auch am Acetabulum wurden somit die Ergebnisse der beiden Vorgängerstudien bestätigt, da mit der Region A, zumindest im peripheren Bereich, wieder die gleiche Region des Acetabulums die stärkste Schädigung aufwies. Zentral waren die Schäden gleich verteilt, was vor allem daran lag, dass sie in der Fossa acetabuli zirkulär angeordnet waren. Hierbei handelte es sich grösstenteils um zirkuläre Osteophyten und offengelegten subchondralen Knochen. Diese Schäden entstehen vermutlich vor allem durch eine sekundäre, bewegungsabhängige Instabilität der Hüfte, die häufig mit dem Cam-Impingement einhergeht [47], sie sind im humanen Impingement ebenfalls typische Befunde (Abb. 2.4.6.4).

Am Femur war der Grossteil der Defekte in der 12-Uhr-Region zu finden– 9 von 11 der peripheren und 8 von 13 der zentralen Defekte waren dort lokalisiert. Dabei war der Schweregrad in beiden Gruppen im peripheren Bereich gleich und nur minimal unterschiedlich im zentralen Bereich. In beiden Gruppen trat fast bei allen Tieren die sogenannte Saddle-back-Deformität auf, die auch bereits bei den Vorgängerstudien [144] beobachtet wurde. Hierbei handelt es sich um eine reaktive Zubildung, die durch das wiederholte Hineingleiten des asphärischen Femurkopfes in das Acetabulum und die damit verbundene Reizung bzw. Schädigung zustande kam und beim Menschen ebenso auftreten kann (Abb. 2.4.6.8). Generell fiel auf, dass die Schäden sowohl zentral, als auch peripher in der 12 Uhr Region entweder im niedrigen (0-2) oder maximalen (5-6) Scoring-Bereich waren. Ähnliche Befunde wurden in der jüngeren Vorgängerstudie [144] ebenfalls bemerkt. Es scheint insgesamt so zu sein, dass bei beginnender Degeneration die Schädigung schnell voranschreitet, sodass die Defekte früh als sehr massiv erkennbar werden.

Insgesamt korrelieren die Knorpeldefekte am Femur in beiden Gruppen signifikant mit den Schäden, die an den Acetabula der Tiere gefunden wurden. Dies ist klar auf den generellen Mechanismus des Femoroacetabulären Cam-Impingements zurückzuführen, bei dem der Femurkopf durch seine pathologische, asphärische Form beim Hineingleiten in das Acetabulum mit Acetabulum und Labrum in einen mechanischen Konflikt gerät. Dieser Konflikt befindet sich vor allem im Bereich der Region A an Acetabulum und Labrum bzw. der 12 Uhr Region am Femur. Hier wird bei diesem forcierten, gegen den natürlichen Widerstand der vorliegenden Inkongruenz durch die Asphärizität des Femurs der Knorpel beider beteiligten Knochen gequetscht und aufgefasert bzw. das Labrum weggeschoben und bei häufiger Wiederholung vom

Acetabulumrand separiert. Die peripheren und zentralen Regionen an den untersuchten Femurköpfen korrelieren bezüglich der dort entstandenen Defekte ebenfalls miteinander. Das entsteht aus dem Zusammenhang heraus, dass vor allem die in der 12 Uhr Region entstandenen Defekte ein längliches Verteilungsmuster von der Fovea capitis femoris ausgehend bis zum Femurhals reichend aufweisen. Interessant ist hier, dass es sich am Acetabulum bezüglich der Korrelation zwischen zentralen und peripheren Anteilen nicht genauso verhält. Hier korrelieren die zentralen und peripheren Anteile nicht signifikant miteinander. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass beim Hineingleiten des Femurs vor allem der Acetabulumrand und das Labrum involviert ist und weniger die gesamte Fläche der Region A im Bereich des acetabulären Knorpels. Die zentralen Defekte an Femur und Acetabulum korrelieren ebenfalls signifikant miteinander, was hier für eine starke und miteinander interagierende Beanspruchung der zentralen Anteile beider Knochen steht. Dies könnte durch die beim Impingement entstehende Instabilität zustande kommen. Hierbei gerät durch das Anschlagen im peripheren Bereich zwischen Asphärizität des Femurkopfes und Acetabulumrand der Femur auch zentral aus seiner Kongruenz und Passgenauigkeit im Bereich der Fossa acetabuli und ist somit ursächlich für zentrale Schäden am Femur und entsprechend reaktive Osteophyten im Bereich der Fossa des Acetabulums. Die Korrelationen der entstandenen Schäden wurden bei den Vorgängerstudien nicht gezogen und können deswegen nicht mit diesen verglichen werden.

Insgesamt konnten also anhand der Defektstärke und -lokalisation die Ergebnisse der Vorgängerstudien an der operierten Gliedmasse reproduziert werden und sprechen für ein funktionierendes FAI-Modell im Schaf. Im Gegensatz zu den beiden Vorgängerstudien, wurden in der Studie zu dieser Arbeit allerdings keine Schäden an der kontralateralen, nicht operierten, Gliedmasse gefunden. Mögliche Einflussfaktoren sind hier die Rasse, das Alter, das Gewicht, die Hängedauer im Unterstützungsnetz und die Laufzeit der Studie. In allen drei Studien wurden weibliche Weisse Schweizer Alpenschafe verwendet. Das Alter der Schafe lag in einer der Vorgängerstudien durchschnittlich bei 2.4 Jahren [144], in der anderen ist kein Durchschnittswert, lediglich eine Alterspanne von 3-4 Jahren [78] angegeben. Im Vergleich dazu betrug das durchschnittliche Alter der in dieser Studie verwendeten Tiere 2.5 Jahre. Mit einem durchschnittlichen Gewicht von 59.6 kg sind die Tiere nur minimal leichter als die der ersten Vorgängerstudie, die ein Durchschnittsgewicht von 60.8 kg aufwies [78] und leichter, als in der direkten Vorgängerstudie, in der die Tiere durchschnittlich 66.2 kg

schwer waren[144]. Die Hängedauer war mit vier Wochen in allen drei Studien gleich. Die Dauer zwischen Induktion des Impingements und der Euthanasie der Tiere betrug in der ersten Vorgängerstudie 98, 154, 210 und 266 Tage, wobei festgestellt wurde, dass mit längerer Überlebensdauer der Schweregrad der Defekte stieg [78]. In der zweiten Vorgängerstudie überlebten die Tiere im Schnitt nur 140 Tage [144] und in der Studie für diese Arbeit im Durchschnitt 102 Tage. Die Induktion des Impingements und der damit verbundene pathologische Knochenkontakt zwischen Femur und Acetabulum führen in vielen Fällen zu Labrumschäden. Das Labrum ist sehr gut innerviert und verursacht eine Schmerzhaftigkeit im Hüftgelenk. Demzufolge versuchen die Tiere mit derartig geschädigten Hüften die betroffene Gliedmasse zu entlasten. Dies führt zu einer Mehrbelastung des kontralateralen Beins. Je länger die Laufzeit der Studie, desto höher ist also das Risiko, dass Schäden am Labrum der operierten Seite entstehen und somit eine Mehrbelastung und damit auch Schäden an der nicht-operierten Gliedmasse auftreten. Also könnte eine mögliche Ursache für die in dieser Studie nicht beobachteten Schäden der Kontrollseite möglicherweise die kürzere postoperative Gesamtüberlebensdauer der Schafe sein.

Betrachtet man die Prüfung der Wirksamkeit des Hyaluronsäure-Sorbitol-Produktes im Vergleich zum ebenfalls intraartikulär injizierten NaCl-Präparat so konnte makroskopisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Einen Einfluss auf die beobachteten Ergebnisse könnte allerdings das im vorherigen Abschnitt besprochene höhere Gewicht der Tiere in der Studiengruppe (Synolis VA) und auch die z.T. dort beobachteten postoperativen Komplikationen, wie die entstandenen Pseudarthrosen oder die verlängerten Verbleibzeiten im Hängernetz haben. Die verlängerte Verbleibdauer im unterstützenden Hängesystem kann die Ergebnisse der Schäden beeinflussen, allerdings würde man hier keine stärkere Schädigung, sondern allenfalls eine schwächere Schädigung, aufgrund der verringerten Beanspruchung des Hüftgelenks erwarten. Möglicherweise ist es nötig, das HA-Präparat mehrmals intraartikulär zu applizieren. Zur Verweildauer des verwendeten Hyaluronsäurepräparates gibt es bisher keine genauen Zahlen. Insgesamt kann Hyaluronsäure (HA) von wenigen Tagen für lineare Moleküle bis mehrere Wochen für verzweigte im Gelenk verbleiben [122]. In dieser Studie wurde eine Formulierung verwendet, die lineare HA-Moleküle kombiniert mit Sorbitol enthält. Laut Hersteller ist die Verwendung für alle Gelenke möglich und sollte alle 3 Wochen injiziert werden. Es gibt keine Studien zur Verweildauer des Präparates. Bei einem Präparat mit dem

gleichen Verhältnis der Inhaltsstoffe wird eine Verweildauer im Gelenk von 18 Tagen angegeben [152]. Aus ethischer Sicht ist es allerdings kritisch zu betrachten, häufigere Injektionen ins Hüftgelenk zu tätigen. Aufgrund der schlechten Compliance der Schafe kann diese Injektion nicht im Wachzustand erfolgen. Bei einer erneuten Anästhesie für die Injektionen des Präparates nach der Induktion des Impingements durch die Keilosteotomie am Femur besteht ein hohes Risiko einer Femurfraktur während der Aufwachphase durch ruckartige Aufstehversuche und stellt ein zu hohes Risiko für Tierverluste dar. In der Humanmedizin werden die Hyaluronsäure-Präparate im Gegensatz zum präventiven Einsatz dieser Studie erst dann injiziert, wenn bereits Arthrose oder Vorstufen aufgetreten sind. Die Häufigkeit der Injektionen richtet sich nach den Empfehlungen des Herstellers und sind je nach Präparat unterschiedlich [153]. Es ist unklar, welchen Stellenwert neben der Häufigkeit auch der Zeitpunkt der Injektion der Hyaluronsäure mit Sorbitol einnimmt. In der vorliegenden Studie wurde das Präparat intraoperativ injiziert um den Stress der Tiere möglichst gering zu halten und direkt nach Induktion des Impingements die postulierten positiven Eigenschaften, wie Anregung der Synovialproduktion, sowie antiinflammatorische und analgetische Wirkungen zu nutzen. Die HA ist allerdings auch Regulator von Zellaktivitäten der Phagozytose und von der Angiogenese, was möglicherweise einen Einfluss auf die Knochenheilung oder eine perioperative Reizung des Gelenks zur Folge haben könnte [106-108]. Um das zu klären, müsste ein Studiendesign erstellt werden, in der sich die Häufigkeit der Injektionen nach Herstellerempfehlungen richtet und sowohl die erste, als auch die folgenden Injektionen zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen und somit möglicherweise negative Wechselwirkungen zwischen der Manipulation im Gelenk intraoperativ oder zusätzlich auch den systemisch verabreichten Medikamenten und der Hyaluronsäure zu untersuchen. Der damit verbundene Stress für die Versuchstiere ist allerdings sehr kritisch zu betrachten.

Die Studien in der Humanmedizin zur Effektivität des Produktes verwenden subjektive Parameter wie z.B. Schmerzscorings die der Patient selbst beurteilen soll. Hier ist in nichtgeblindeten Studien eine hohe Wahrscheinlichkeit des Placeboeffekts gegeben. Die Effektivität der Chondroprotektivität kann im Falle dieses Tiermodells objektiver, nämlich anhand der Makroskopie, MRT-Bilder und-Werte, Röntgenbilder und Histologie beurteilt werden. In dieser Arbeit wird nur ein Teilbereich der durchgeführten Studie behandelt. Es stehen noch Auswertungen der anderen beiden Gruppen von Tieren mit FAI-Korrektur-OPs aus. Hier kann zusätzlich geprüft werden,

ob und wenn ja welchen Effekt der Einsatz der Hyaluronsäure nach bzw. zum Zeitpunkt der Korrektur auf die Knorpelgesundheit hat. Bisher gibt es keine vergleichbare Studie für die Prüfung dieses oder ähnlicher Präparate im Schafmodell.

6.4 dGEMRIC – MRT Resultate

Das Ziel bei der Therapie des Impingements ist es, die Pathologie des femoroacetabulären Impingements vor Entstehung von Knorpel- oder Labrumschäden zu erkennen und so das Hüftgelenk zu erhalten. Dafür muss es diagnostiziert und klassifiziert, sowie der Zustand von Knorpel und Labrum evaluiert werden. Die sehr exakte Beurteilung des Zustandes des Hüftgelenks ist aufgrund seiner tiefen Lage im Körper und seiner dünnen Knorpelschichten im Menschen eine besondere Herausforderung für die Bildgebung. Die Einteilung des Impingementtyps erfolgt klassischerweise mittels Röntgen in zwei Ebenen [30]. Weiterführend wird dann der Zustand von Labrum und Knorpel mittels MRT beurteilt. Da es essentiell für den Erfolg des chirurgischen Eingriffes und somit die Vermeidung von Arthrose ist, die Pathologie möglichst früh zu erkennen, ist hier ein hochsensibles Verfahren für degenerative Schäden im Gelenk von grossem Interesse [34].

Mittels der biochemischen MRT-Sequenzen kann eine Degeneration des Gelenkknorpels festgestellt werden, bevor dies makroskopisch/arthroskopisch möglich ist, da eine Korrelation zwischen dGEMRIC-Messwerten und dem Gehalt des Gelenkknorpels an Glykosaminoglykanen besteht [52, 55]. Bereits in der frühen Phase der Arthroseentstehung sinkt der Glycosaminoglycangehalt des Gelenkknorpels.

DGEMRIC wird in der humanmedizinischen Bildgebung bisher vor allem in der Forschung eingesetzt, da die Einstellungen der Sequenzen und des Magnetfeldes hochkomplex sind. Es weist in bisher durchgeführten Studien ein hohes Potential zur weiterführenden Diagnostik zur Früherkennung von Knorpelschäden auf und kann möglicherweise nach weiteren Erkenntnissen zur Kalibrierung in Zukunft auch standardisierter eingesetzt werden [52].

Die Korrelation zwischen dem histologisch erkennbaren Beginn einer Coxarthrose und erniedrigten dGEMRIC-Messwerten konnte in einer Vorstudie bestätigt werden [144]. Die dGEMRIC-Messwerte in dieser Studie liefern teilweise unerwartete Ergebnisse. Da die rechte Hintergliedmasse der Schafe nicht operiert wurde und folglich kein Impingement aufwies, sollten hier die dGEMRIC-Werte, unabhängig von der

Gruppenzugehörigkeit, höher sein und damit auf einen entsprechend grösseren Gehalt an Glykosaminoglykanen hinweisen.

Die dGERMIC - Werte waren in der Synolis-Gruppe für die rechte, nicht operierte Seite signifikant höher ($p = 0.001$) als links. Beim Vergleich der Messwerte zwischen den Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen den FAI-induzierten Hüften der beiden Gruppen, als auch zwischen den nicht operierten Beinen. In der NaCl-Gruppe sind die Ergebnisse allerdings gegensätzlich. Hier ergab sich zwischen der rechten, nicht operierten Gliedmasse und der linken, operierten Hüfte keine signifikant unterschiedlichen Werte. In der postmortalen Untersuchungsabfolge der Studie wurde immer zuerst von der rechten, nicht-operierten Hüfte das MRT gefahren, da vor allem im gesunden Knorpel mit längerer Einwirkungszeit des Kontrastmittels die dGEMRIC-Messwerte sinken und somit der Knorpel schlechter erscheint [154]. Möglicherweise sind die niedrigeren Werte der NaCl-Gruppe an der rechten Hüfte auf längere Wartezeiten zwischen Kontrastmittelinjektion und MRT zurückzuführen.

Unabhängig davon, ob die operierte oder nicht-operierte Seite betrachtet wurde, waren jeweils die dGEMRIC-Werte in der NaCl-Gruppe signifikant höher, als die Synolis-Gruppe. Das FAI wurde sowohl in der NaCl-, als auch in der Synolis-Gruppe ausgelöst. So sollte die dadurch entstandene mechanisch induzierte Entzündung und möglicherweise darauffolgende Arthrose, sowie die damit verbundene Knorpeldegeneration in beiden Gruppen gleichermassen oder bei Wirkung des HA-Präparates hier in verringerter Form vorkommen. Dies war nicht der Fall. Bezieht man die vorangegangenen Resultate dieser Arbeit mit ein, könnte eine vermehrte Knorpeldegeneration auch durch das signifikant höhere Gewicht und die damit verbundene vermehrte Knorpelschädigung verursacht sein. Ausserdem wäre es auch möglich, dass bei den Tieren der Synolis-Gruppe mit Pseuarthrosen durch die damit verbundene Instabilität der Gliedmassenachse, sowie eventuell eingenommene Schonhaltungen eine zusätzliche mechanische Fehlstellung und damit Reizung im Gelenk bzw. eine Arthritis und damit verbundene GAG-Erniedrigung zustande kam. Dass das dGEMRIC-MRT generell als Nachweis für frühzeitige Knorpeldegeneration verlässlich ist, zeigt eine Vielzahl an Studien [52]. Trotzdem kommt es auch z.T. in der Humanmedizin zum Teil noch zu paradoxen Ergebnissen bei Studien in Bezug auf dGERMIC-Sequenzen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden dGEMRIC-Indexe vor und nach Impingement-Korrekturen gemessen, sowie der WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) Schmerzscore, der

Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score und der modifizierte Harris Hip Score evaluiert. Obwohl es den Patienten subjektiv nach einem Jahr postoperativ besser ging, zeigten die dGEMRIC-Werte eine Verschlechterung des Knorpelzustandes an [55].

Eine weitere Erklärung für die z.T. höheren dGEMRIC-Werte und damit scheinbar höhere Knorpelqualität könnte sein, dass die GAGs vor vollständiger Degeneration der Chondrozyten zuerst einmal ansteigen [155]. Es ist möglich, dass sich der Knorpel der NaCl-Gruppe zum Zeitpunkt der gefahrenen MRT-Sequenzen sich genau in der Phase kurz vor dem Untergang befindet und das HA-Präparat eine Verzögerung dieses Verlaufes in der damit behandelten Gruppe verursachen konnte. Somit erscheint es genau am Messzeitpunkt so, dass der Knorpel mehr GAGs in der NaCl-Gruppe als in der Synolis-Gruppe enthält. Um diese These zu unterstützen müssten MRT-Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten gemacht werden, was aus ethischer und praktischer Sicht nicht durchführbar ist. Ausserdem gibt es im Schafknorpel keine Studien oder Untersuchungen, die besagen, dass der Verlauf des GAG-Gehaltes sich ebenso verhält wie im Menschen.

In diesem Fall wäre es interessant, weiterführende Untersuchungen einzuleiten. Sehr wahrscheinlich gäbe eine Histologie der untersuchten Hüften mehr Informationen zur Zuverlässigkeit der gemessenen dGEMRIC-Werte. Je nach Ergebnis der Histologie, die den Goldstandard der Zuverlässigkeit in dieser Frage darstellt, wäre eine weitere Ursachenforschung nötig. Möglicherweise muss das Set-up des Modells weiter verbessert werden, indem z.B. die Zeit von der Injektion des Kontrastmittels bis zur tatsächlichen Durchführung des MRTs noch standardisierter auf eine exakt gleichmässige Zeitspanne festgelegt wird. Im Falle dieser Studie war die Standardisierung in diesem Bereich nur bis zu einem bestimmten Grad möglich, da die Durchführung an einer Universität mit laufendem Klinik- und Notfallbetrieb stattfand. Dies bedeutete eine Bewegungsdauer der Schafe von 30-60 Minuten nach der Kontrastmittelinjektion, dann weitere 1,5-2 Stunden bis zum MRT der rechten, und weitere 2 Stunden bis zur Durchführung des MRT der linken Gliedmasse. Die Dauer zwischen Kontrastmittelinjektion und Messungen im MRT kann die Ergebnisse beeinflussen. Der Peak der gemessenen T1-Relaxations-Zeit findet sich nach ca. 90-120 min. Danach sinkt der gemessene Index vor allem in gesundem Knorpelgewebe mit fortschreitender Zeit ab [154]. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass in der Humanmedizin keine annähernd so gut standardisierte Studie in Hinblick auf die Wartezeiten zwischen den Sequenzen existiert. Durch klinikspezifische Abläufe kommt

es sehr häufig zu weitaus höheren Wartezeiten und damit Einwirkzeiten des Kontrastmittels. Weiterhin zu beachten ist die Tatsache, dass in der Vorgängerstudie ein anderes, ungeladenes Kontrastmittel verwendet wurde. In dieser Studie wurde ausserdem eine Impingementkorrektur auf der FAI-induzierten Seite ausgelöst, weshalb ein direkter Vergleich der dGEMRIC-Werte schwierig bzw. nicht möglich ist. Trotz allem wurde in dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen den dGEMRIC-Werten und dem histologischen Mankin-Score gezeigt [156]. Daher sollte als sensitivste Methode zur Bestimmung von Knorpeldegeneration die Histologie zur weiteren Aufklärung Effektivität des HA-Präparates eingesetzt werden.

Dies wäre auch sinnvoll, um zu klären wie die Ergebnisse der Makroskopie mit den Werten des MRT zusammenhängen. Im Gegensatz zum biochemischen MRT waren die mittels Makroskopie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachweisbar. Das kann zum einen an den oben erwähnten Limitationen liegen, zum anderen aber auch eine Bestätigung sein für die hohe Sensitivität für frühe Knorpeldegeneration der dGEMRIC-MRT-Sequenzen [52].

6.5 Röntgenbilder Resultate

In der Humanmedizin werden Röntgenbilder zur Diagnostik und Einteilung des FAI bzw. zur Beurteilung einer eventuell schon eingetretenen Arthrose eingesetzt. Bei der Diagnostik des FAI wird die Morphologie der Hüfte betrachtet und zusätzlich eventuell Messungen wie z.B. die des α -Winkels durchgeführt. Ein α -Winkel über 50° wird als Indikation für das Vorhandensein eines Impingements angesehen[30].

Zur Beurteilung von Arthrose ist die Einteilung der Grade nach Tönnis (Abb. 5.6.1) ein gängiges Bewertungssystem, welches mittels klassischer Arthrose-Zeichen wie Verengung des Gelenkspaltes, Bildung von Osteophyten, subchondrale Sklerose oder Zysten den Schweregrad der Erkrankung beschreibt. In der initialen Phase des FAI sind diese Zeichen nicht zu sehen, da die Schädigung noch nicht so weit vorangeschritten ist. Hier hilft das auf Knorpel- bzw. Weichteilschäden sensitive MRT in der Diagnostik. Ist die Erkrankung schon weiter fortgeschritten führt der pathologische Knochenkontakt zwischen Femur und Acetabulum meist zuerst zu Schäden am Labrum, die sich häufig in Ossifikationen an der Basis des Labrums äussern [157]. In weiter fortgeschrittenen Stadien der Schädigung durch das FAI können z.B. Frakturen am Rand des Acetabulums [158] oder Knochenzysten[159] sichtbar werden auf den Röntgenbildern.

Die Röntgenbilder der Schafe beider Gruppen wurden prä- und postoperativ, sowie postmortal auf Arthrosezeichen (Gelenkspaltinkongruenz, Gelenkspaltverengung, periartikuläre, osteophytäre Zubildungen) untersucht. Es wurde dabei die Grad-Einteilung nach Tönnis verwendet. Arthrose oder Vorstufen konnte zu keinem der drei Zeitpunkte festgestellt werden, was grundsätzlich erwünscht war, da ja nur die Frühstadien der Arthrose in diesem Tiermodell evaluiert werden sollen. Somit lässt sich auf Basis der Röntgenbilder kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen erkennen.

Postmortal wurden makroskopisch z.T. starke degenerative Schäden an Labrum, Acetabulum und Femurkopf beobachtet. Diese Schäden waren auf den Röntgenaufnahmen, die ebenfalls am Tag der Euthanasie angefertigt wurden, nicht sichtbar. Diese Feststellung zeigt die geringe Sensitivität des Röntgens zur Erkennung von frühen Arthrosezeichen bzw. Gelenkdegeneration. Die in der Makroskopie beobachteten Weichteilläsionen wie Labrumrisse und Knorpelschäden lassen sich selbstverständlich aus technischen Gründen im Röntgen nicht erkennen. Die z.T. beobachteten Osteophyten zentral im Acetabulum wurden nicht sichtbar, weil das Acetabulum durch seine halbkugelige Form so viel Überlagerung zeigt, dass osteophytäre Zubildungen die mittig liegen, nicht erkannt werden können. Auch die peripher am Femur liegende Saddle-back-Deformität könnte aufgrund von Überlagerung mit einer der Schrauben, ungünstiger Projektion oder schlichtweg zu geringer Veränderung für die Genauigkeit und Auflösung des Röntgenbildes nicht zu sehen sein. Die osteophytären Zubildungen kaudal und kranial bzw. nicht glatt erscheinenden Übergänge zwischen Knorpel und Knochen am Femurkopf bleiben ebenfalls aufgrund der Projektion unentdeckt. Obwohl zu jeden der Untersuchungszeitpunkte zwei verschiedene Ebenen geröntgt wurden, ist das Hüftgelenk durch seine kugelige Form eine radiologische Herausforderung. Die Lagerungen wurden so ausgewählt, da in der ersten Aufnahme präoperativ und in der ersten Aufnahme postoperativ die Positionierung der Platte, das Aufeinanderstehen der Femurkortizes und die α -Winkeländerung geprüft werden kann. Bei der zweiten Aufnahme kann der Gelenkspalt gut eingesehen werden und der Sitz der Osteosyntheseplatte geprüft werden. Weiterhin sind beide Aufnahmen von der Lagerung gut reproduzierbar, sodass die Aufnahmen innerhalb eines Tieres und verschiedener Tiergruppen verglichen werden können. Ausserdem wurden diese Projektionen in der letzten Vorgängerstudie [144] analog verwendet, was hinsichtlich

der guten Vergleichsmöglichkeit sehr interessant war. Die Detektion der Knorpeldegeneration im biochemischen MRT und das Fehlen von erkennbaren Arthrosezeichen im Röntgen sprechen für die Notwendigkeit eines MRTs bei Patienten mit FAI. Nur so kann die Situation im Gelenk angemessen beurteilt und eine therapiebezogene Entscheidung gefällt werden, da der Erfolg der chirurgischen Therapie mittels Cam-Korrektur massgeblich davon abhängt, dass der Eingriff möglichst vor dem Entstehen erster Zeichen von Arthrose erfolgt [68, 69, 71].

Anhand der Röntgenaufnahmen wurden noch weitere Parameter betrachtet. Es wurde zu allen drei Zeitpunkten der α -Winkel gemessen (Tab. 5.6.1). Der α -Winkel ist ein Mass für die Asphärizität des Femurkopfes und stellt einen diagnostischen Parameter für das humane Cam-Impingement dar. Wenn er über 55° ist, ist ein Cam-Impingement sehr wahrscheinlich vorhanden[45]. Beim Schaf gibt es keine Referenzwerte. Insgesamt verkleinerte sich der Winkel um $\approx 5^\circ$ nach der Operation, was eine Folge der relativ proximal durchgeführten Varisationsosteotomie sein kann. Dabei veränderte sich womöglich die Verlängerung der Schenkelhalsachse am lateralen Kortex des Femurs sodass es zu einer Verkleinerung des Winkels kommt (Abb. 6.5.1 und 6.5.2).

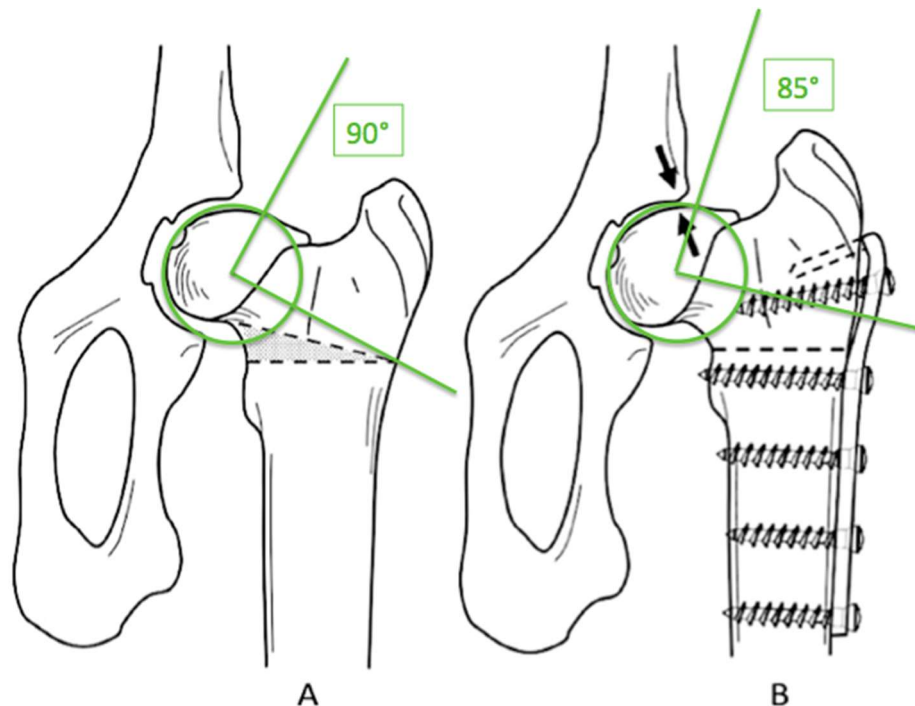


Abb. 6.5.1: Schematische Darstellung der Änderung des α -Winkels durch die Keilosteotomie.

A: Hüftgelenk vor der FAI-Induktion – hier herrscht ein α -Winkel von 90° . Mit gestrichelter Linie ist der Keil von 15° bereits eingezeichnet. B: Hüftgelenk nach Varisationsosteotomie – hier wurde ein Winkel von 85° gemessen. Mit 2 Pfeilen ist die impingierende Stelle markiert. (Grafik modifiziert - mit freundlicher Genehmigung von Prof. Moritz Tannast, Inselspital, Bern)

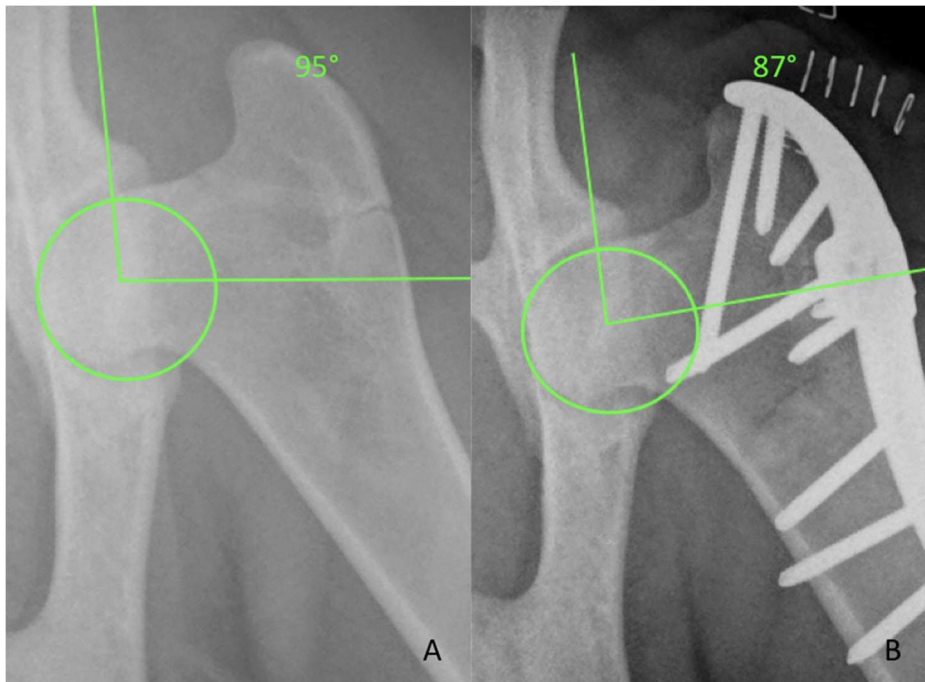


Abb. 6.5.2: Messung des α -Winkels auf Röntgenbildern des ovinen Hüftgelenks (Schaf Nr. 77.32).
 A: Präoperative Berechnung des α -Winkels – es besteht ein Winkel von 95° . B: Postoperative Winkelberechnung – hier wurde ein Winkel von 87° gemessen.

Der α -Winkel kann somit auch als Erfolgskontrolle für die hier in allen 12 Fällen konstant vollzogenen Keilosteotomien verstanden werden. Zu keinem Zeitpunkt gab es einen nennenswerten Unterschied zwischen den gemessenen Winkeln zwischen den Behandlungsgruppen. In der zweiten Vorgängerstudie wurden ebenfalls die α -Winkel an den drei Zeitpunkten berechnet. Hier vergrößerte sich allerdings der Winkel um durchschnittlich 5.7° nach der Induktion und verkleinerte sich nach der Korrektur im Durchschnitt um 5.6° [144]. Warum sich der Winkel bei der vorangegangenen Studie postoperativ vergrößert statt verkleinert hat, kann daran liegen, dass die Messung generell sehr ungenau ist, oder auch einen Mangel an Erfahrung mit der Messmethode darstellen. Dass der Winkel bei einer korrekt durchgeführten Varisationsosteotomie kleiner werden muss, ist naheliegend (Abb. 4.5.2.1.1).

Zuletzt wurden die Aufnahmen auf Subluxationen prä- und postoperativ, sowie zum Zeitpunkt nach der Euthanasie untersucht. Sekundär bewegungsinduzierte Subluxationen kommen beim Menschen mit FAI häufig vor (vgl. Abb. 2.4.6.1) [47]. Generell wurden nur Subluxationen an der linken, FAI-induzierten Gliedmasse gefunden. Hier zeigten mehr als die Hälfte der Tiere diese Erscheinung. Dass die Schafe auch Subluxationen nach der FAI-Induktion zeigen, ist ein weiterer Beweis dafür, dass dieses Modell hervorragend für Untersuchungen im Bereich des FAI geeignet sind. Von

den Tieren mit Subluxation waren zwei aus der NaCl-Gruppe und fünf aus der Synolis-Gruppe. Dies liegt aber höchstwahrscheinlich nicht an der intraartikulären Behandlung der Tiere, sondern an möglichen weiteren Faktoren. 3/5 Tieren mit Subluxation aus der Synolis-Gruppe hatten zeigten diese postoperativ und postmortal. Postoperativ befanden sich die Tiere noch in Anästhesie und bekamen intraoperativ ein Muskelrelaxans um den Zugang zum Femurknochen zu ermöglichen. Es ist möglich, dass diese Tiere besser relaxiert waren, als andere, oder hier mehr Krafteinwirkung bei der Lagerung fürs Röntgen erfolgte. Ebenso ist es bei den Bildern nach Euthanasie möglich, dass durch den postmortal eintretenden Verlust des Muskeltonus spontan oder lagerungsbedingt eine Subluxation entstand. Warum die Subluxation dann nicht symmetrisch auch auf der kontralateralen Seite auftritt ist ungeklärt und kann auch lagerungsbedingt sein.

Weiterhin zeigten 3/6 Tiere der Synolis-Gruppe zum Zeitpunkt der Euthanasie starke Kallusbildung bzw. pseudarthrotische Veränderungen im Bereich der Osteotomie. Diese mangelhafte Konsolidierung kann ebenfalls zu Instabilität und Subluxation führen. Zudem kann es hier zu einer Nachvarisierung kommen, was zu einem vermehrt pathologischen Knochenkontakt zwischen Femur und Acetabulum führen kann und sich somit weiterhin förderlich auf die Entwicklung einer Coxarthrose auswirken kann. Alle drei Tiere zeigten postmortal eine Subluxation und 1 der 5 Tiere aus der Synolis-Gruppe zeigte bereits präoperativ eine Subluxation. Dies kann ebenfalls lagerungsbedingt sein, da sich auch präoperativ die Tiere schon in Anästhesie befinden. Allerdings erhielten sie zu diesem Zeitpunkt noch kein Muskelrelaxans. Abschliessend scheint es bei den Subluxationen trotz vermehrten Auftretens in der Synolis-Gruppe kein durch die Behandlung verursachtes Erscheinungsbild, sondern durch viele andere mögliche Faktoren beeinflussbares Phänomen zu sein. Trotzdem stellt das ausschliesslich linksseitige Auftreten der Subluxationen einen Erfolg dar – das FAI-Modell im Schaf ist dem humanen FAI sehr ähnlich [47]. Subluxationen auf den Röntgenbildern wurden in keiner der Vorgängerstudien betrachtet.

6.6 Schlussfolgerung und Perspektiven

Limitierend für den in dieser Arbeit besprochenen Teil der Studie waren die geringe Anzahl der Tiere (6 pro Gruppe), allerdings führt hier die Auswertung der anderen beiden Tiergruppen dann zu einer stärkeren statistischen Aussagekraft. Ausserdem gibt es viele weitere Einflüsse intra- und postoperativ, die nur schwer standardisiert werden können und immer ein Mass der individuellen Variabilität mit sich bringen. Dazu gehört

zum Beispiel die Exaktheit mit der die beiden Osteotomieenden aufeinanderstehen, was intraoperativ nur manuell von einer Person geprüft wird und dann erst wieder postoperativ kontrolliert wird. Weiterhin ist es abhängig von der Knochenheilung des einzelnen Tieres, ob es wegen verzögerter Knochenheilung oder Entwicklung einer Pseudarthrose länger im Unterstützungsnetz verbleiben muss und so z.T. weniger starke Kräfte auch das Gelenk und die gesamte Gliedmasse einwirken.

Ausserdem gibt es Limitationen aus ethischen Gründen in Bezug auf die Häufigkeit, sowie auch den Zeitpunkt der Injektionen des Testpräparates. Weiterhin waren die Möglichkeiten beschränkt, was die Häufigkeit der MRT-Bildgebung angeht. In einem normalen Klinikalltag ist es nicht möglich, hochfrequent MRTs von hoher Dauer für studienbezogene Themen zu fahren. Ausserdem bleibt hier ebenfalls der ethische Aspekt zu berücksichtigen.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass es keinen makroskopisch sichtbaren Unterschied im Zustand des Hüftgelenkes zwischen dem getesteten Hyaluronsäure-Präparat und der Kontrolle mit NaCl gab.

Trotz zum Teil schwer zu beurteilenden Befunden in den MRT Befunden kann gesagt werden, dass die Hyaluronsäure in der Studiengruppe nicht, wie erwartet, eine Verzögerung in der Entstehung einer Coxarthrose bedingt hat. Hier könnten noch weitere Nachforschungen zur Kontrastmittelwahl unternommen werden um den Einfluss der Diffusionszeiten, sowie die generelle Verträglichkeit im Schaf zu prüfen.

Ausserdem ist sollte zusätzlich eine höhere Standardisierung der Transport- und Wartezeiten der Gliedmassen am Tag der Euthanasie erfolgen. Es ist sinnvoll, die Ergebnisse des MRT mit histologischen Befunden zu unterstützen, was Gegenstand der aktuellen weiteren Untersuchungen ist und weiterführend zur Rate gezogen werden wird. Die Röntgenbilder eignen sich nach den Ergebnissen dieser Studie nicht für die Erkennung von frühen Coxarthrosezeichen, allerdings zur Kontrolle des Operationserfolges und zur Beurteilung weiterer ergebnisbeeinflussender Faktoren, wie z.B. Instabilitäten oder Knochenheilungsstörungen. Des Weiteren bleibt unklar, welchen Stellenwert die Häufigkeit und der Zeitpunkt der Injektion der Hyaluronsäure mit Sorbitol hat. Um das zu klären, müsste ein Studiendesign erstellt werden, in der sich die Häufigkeit der Injektionen nach Herstellerempfehlungen richtet und sowohl die erste, als auch die folgenden Injektionen zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen und somit möglicherweise negative Wechselwirkungen zwischen der Manipulation im Gelenk intraoperativ oder auch den systemisch verabreichten Medikamenten und der

Hyaluronsäure zu untersuchen. Der damit verbundene Stress für die Versuchstiere ist allerdings sehr kritisch zu betrachten.

Schlussfolgernd bleibt festzustellen, dass auch in dieser Studie das FAI-Modell im Schaf erfolgreich durchgeführt und die Ergebnisse der Vorgängerstudien in vielen Bereichen reproduziert und bestätigt oder für weiterführende Ergebnisse genutzt werden konnten. Auf dieser Basis konnten neue und sehr ausführliche MRT-Sequenzen gefahren werden. Die Sequenzen und das Setting müssen jedoch weiterhin optimiert und darüber hinaus weiterführende histologische Untersuchungen zur Validierung miteinbezogen werden. Die Auswertung der weiteren Ergebnisse der Studie, die nichtmehr Teil dieser Arbeit sind, werden weitere Fragen biochemisch und vor allem histologisch klären. Ausserdem wird hier auch geklärt werden können, welchen Einfluss unterschiedlichen Zeitpunkte der Cam-Korrektur auf die Ergebnisse haben.

7 Literaturverzeichnis

1. Aumüller, G.A., Gabriela; Engele, Jürgen; et al., *Anatomie*. 3. Edition ed. 2017: 2017 Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio.
2. Schmaranzer, F., et al., *Intra-articular Lesions: Imaging and Surgical Correlation*. Semin Musculoskelet Radiol, 2017. **21**(5): p. 487-506.
3. Sevitt S, T.R., *The distribution and anastomoses of arteries supplying the head and neck of the femur*. J Bone Joint Surg Br, 1965: p. 47-B:560-73.
4. Gautier, E., et al., *Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications*. J Bone Joint Surg Br, 2000. **82**(5): p. 679-83.
5. Tannast, M., et al., *The Vascular Supply of the Femoral Head in Sheep - Implications for the Ovine Femoroacetabular Impingement Model*. J Orthop Res, 2018.
6. Nickel, R.S., A; Seiferle, E., *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band I: Bewegungsapparat*. Vol. 8. 2003: Parey.
7. Zilles, K.T.B., *Anatomie*. 2010: 2010 Springer Medizin Verlag Heidelberg.
8. Mankin, H.J., *The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (first of two parts)*. N Engl J Med, 1974. **291**(24): p. 1285-92.
9. Lutz A, F.K., Nackenhorst U, *Simulation of the Physiological Contact Pressure Distribution in the Human Hip Joint*. PAMM Proc. Appl.Math.Mech. 9, 2009: p. 149-150.
10. Posey, K.L., F. Coustry, and J.T. Hecht, *Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond*. Matrix Biol, 2018.
11. Buckwalter, J.A., H.J. Mankin, and A.J. Grodzinsky, *Articular cartilage and osteoarthritis*. Instr Course Lect, 2005. **54**: p. 465-80.
12. Nepple, J.J., et al., *The hip fluid seal--Part II: The effect of an acetabular labral tear, repair, resection, and reconstruction on hip stability to distraction*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2014. **22**(4): p. 730-6.

13. Philippon, M.J., et al., *The hip fluid seal--Part I: the effect of an acetabular labral tear, repair, resection, and reconstruction on hip fluid pressurization*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2014. **22**(4): p. 722-9.
14. Cadet, E.R., et al., *Investigation of the preservation of the fluid seal effect in the repaired, partially resected, and reconstructed acetabular labrum in a cadaveric hip model*. Am J Sports Med, 2012. **40**(10): p. 2218-23.
15. Kim, Y.T. and H. Azuma, *The nerve endings of the acetabular labrum*. Clin Orthop Relat Res, 1995(320): p. 176-81.
16. Philippon, M.J. and M.L. Schenker, *A new method for acetabular rim trimming and labral repair*. Clin Sports Med, 2006. **25**(2): p. 293-7, ix.
17. Seldes, R.M., et al., *Anatomy, histologic features, and vascularity of the adult acetabular labrum*. Clin Orthop Relat Res, 2001(382): p. 232-40.
18. Ferguson, S.J., et al., *The acetabular labrum seal: a poroelastic finite element model*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2000. **15**(6): p. 463-8.
19. Ferguson, S.J., et al., *An in vitro investigation of the acetabular labral seal in hip joint mechanics*. J Biomech, 2003. **36**(2): p. 171-8.
20. Schmaranzer, F.K., M., *Femoroacetabular Impingement and associated collateral damages*, in *MRI of the HIP*. 2016, Kramer; Karnatanas; Breitenseher Verlag.
21. Murphy, S., et al., *Debridement of the adult hip for femoroacetabular impingement: indications and preliminary clinical results*. Clin Orthop Relat Res, 2004(429): p. 178-81.
22. Wyss, T.F., et al., *Correlation between internal rotation and bony anatomy in the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2007. **460**: p. 152-8.
23. Sankar, W.N., T.H. Matheney, and I. Zaltz, *Femoroacetabular impingement: current concepts and controversies*. Orthop Clin North Am, 2013. **44**(4): p. 575-89.
24. Beck, M., et al., *Hip morphology influences the pattern of damage to the acetabular cartilage: femoroacetabular impingement as a cause of early osteoarthritis of the hip*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(7): p. 1012-8.
25. Peters, C.L., et al., *An algorithmic approach to surgical decision making in acetabular retroversion*. Orthopedics, 2011. **34**(1): p. 10.
26. Corten, K., et al., *Bone apposition of the acetabular rim in deep hips: a distinct finding of global pincer impingement*. J Bone Joint Surg Am, 2011. **93 Suppl 2**: p. 10-6.
27. Ganz, R., et al., *The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(2): p. 264-72.
28. Siebenrock, K.A., et al., *Abnormal extension of the femoral head epiphysis as a cause of cam impingement*. Clin Orthop Relat Res, 2004(418): p. 54-60.
29. Ganz R, P.J., Beck M, Leunig M, Notzli H, Siebenrock KA, *Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2003: p. 417:112–120.
30. Tannast, M., K.A. Siebenrock, and S.E. Anderson, *Femoroacetabular impingement: radiographic diagnosis--what the radiologist should know*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(6): p. 1540-52.
31. Teitz, C.C. and R.F. Kilcoyne, *Premature osteoarthrosis in professional dancers*. Clin J Sport Med, 1998. **8**(4): p. 255-9.
32. Siebenrock, K.A., et al., *The cam-type deformity of the proximal femur arises in childhood in response to vigorous sporting activity*. Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(11): p. 3229-40.
33. Leunig, M.G., R., *Orthopäde*. Springer-Verlag, 2009. **38**: p. 394.

34. Leunig, M. and R. Ganz, *[Femoroacetabular impingement. A common cause of hip complaints leading to arthrosis]*. Unfallchirurg, 2005. **108**(1): p. 9-10, 12-7.
35. Philippon, M.J., et al., *Clinical presentation of femoroacetabular impingement*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2007. **15**(8): p. 1041-7.
36. Schmaranzer, F., et al., *[Impingement of the hip]*. Radiologe, 2016. **56**(9): p. 825-38.
37. Drehmann, F., *[Drehmann's sign. A clinical examination method in epiphysiolysis (slipping of the upper femoral epiphysis). Description of signs, aetiopathogenetic considerations, clinical experience (author's transl)]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1979. **117**(3): p. 333-44.
38. Crawford, J.R. and R.N. Villar, *Current concepts in the management of femoroacetabular impingement*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(11): p. 1459-62.
39. Meyer, D.C., et al., *Comparison of six radiographic projections to assess femoral head/neck asphericity*. Clin Orthop Relat Res, 2006. **445**: p. 181-5.
40. Tannast, M., et al., *Estimation of pelvic tilt on anteroposterior X-rays--a comparison of six parameters*. Skeletal Radiol, 2006. **35**(3): p. 149-55.
41. Siebenrock, K.A., D.F. Kalbermatten, and R. Ganz, *Effect of pelvic tilt on acetabular retroversion: a study of pelves from cadavers*. Clin Orthop Relat Res, 2003(407): p. 241-8.
42. Tannast, M., et al., *Tilt and rotation correction of acetabular version on pelvic radiographs*. Clin Orthop Relat Res, 2005. **438**: p. 182-90.
43. Nemtala, F., R.M. Mardones, and A. Tomic, *Anterior and Posterior Femoral Head-Neck Offset Ratio in the Cam Impingement*. Cartilage, 2010. **1**(3): p. 238-41.
44. Notzli, H.P., et al., *The contour of the femoral head-neck junction as a predictor for the risk of anterior impingement*. J Bone Joint Surg Br, 2002. **84**(4): p. 556-60.
45. Sutter, R., M. Zanetti, and C.W. Pfirrmann, *New developments in hip imaging*. Radiology, 2012. **264**(3): p. 651-67.
46. Tibor, L.M. and M. Leunig, *The pathoanatomy and arthroscopic management of femoroacetabular impingement*. Bone Joint Res, 2012. **1**(10): p. 245-57.
47. Mitchell, R.J., et al., *Radiographic Evidence of Hip Microinstability in Elite Ballet*. Arthroscopy, 2016. **32**(6): p. 1038-1044 e1.
48. Tannast, M., et al., *Noninvasive three-dimensional assessment of femoroacetabular impingement*. J Orthop Res, 2007. **25**(1): p. 122-31.
49. Schenker, M.L.a.M., RobRoy b; Weiland, Daniel E a; Philippon, Marc J a, *Current trends in hip arthroscopy: a review of injury diagnosis, techniques, and outcome scoring*. Current Opinion in Orthopaedics. 16(2):89-94, April 2005, 2005.
50. Bashir, A., et al., *Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MR imaging*. Radiology, 1997. **205**(2): p. 551-8.
51. Riley, G.M., et al., *MRI of the hip for the evaluation of femoroacetabular impingement; past, present, and future*. J Magn Reson Imaging, 2015. **41**(3): p. 558-72.
52. Zilkens, C., et al., *Current knowledge and importance of dGEMRIC techniques in diagnosis of hip joint diseases*. Skeletal Radiol, 2015. **44**(8): p. 1073-83.
53. Steppacher, S.D., et al., *Eighty percent of patients with surgical hip dislocation for femoroacetabular impingement have a good clinical result without osteoarthritis progression at 10 years*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(4): p. 1333-41.

54. Ng, V.Y., et al., *Efficacy of surgery for femoroacetabular impingement: a systematic review*. Am J Sports Med, 2010. **38**(11): p. 2337-45.
55. Schmaranzer, F., et al., *How Does the dGEMRIC Index Change After Surgical Treatment for FAI? A Prospective Controlled Study: Preliminary Results*. Clin Orthop Relat Res, 2017. **475**(4): p. 1080-1099.
56. Hesper, T., et al., *T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects*. Skeletal Radiol, 2014. **43**(10): p. 1429-45.
57. Steinbach, L.S., W.E. Palmer, and M.E. Schweitzer, *Special focus session. MR arthrography*. Radiographics, 2002. **22**(5): p. 1223-46.
58. Lattanzi, R., et al., *Detection of cartilage damage in femoroacetabular impingement with standardized dGEMRIC at 3 T*. Osteoarthritis Cartilage, 2014. **22**(3): p. 447-56.
59. Subburaj, K., et al., *Regional variations in MR relaxation of hip joint cartilage in subjects with and without femoralacetabular impingement*. Magn Reson Imaging, 2013. **31**(7): p. 1129-36.
60. Anwander, H., et al., *T1rho MRI detects cartilage damage in asymptomatic individuals with a cam deformity*. J Orthop Res, 2016. **34**(6): p. 1004-9.
61. Blankenbaker, D.G., et al., *Classification and localization of acetabular labral tears*. Skeletal Radiol, 2007. **36**(5): p. 391-7.
62. Klenke, F.M., et al., *Validation of a standardized mapping system of the hip joint for radial MRA sequencing*. Skeletal Radiol, 2015. **44**(3): p. 339-43.
63. Byrd, J.W., *Femoroacetabular impingement in athletes, part 1: cause and assessment*. Sports Health, 2010. **2**(4): p. 321-33.
64. Reichenbach, S., et al., *Prevalence of cam-type deformity on hip magnetic resonance imaging in young males: a cross-sectional study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010. **62**(9): p. 1319-27.
65. Hack, K., et al., *Prevalence of cam-type femoroacetabular impingement morphology in asymptomatic volunteers*. J Bone Joint Surg Am, 2010. **92**(14): p. 2436-44.
66. Hunt, D., et al., *Clinical outcomes analysis of conservative and surgical treatment of patients with clinical indications of prearthritic, intra-articular hip disorders*. PM R, 2012. **4**(7): p. 479-87.
67. Jaber, F.M. and J. Parvizi, *Hip pain in young adults: femoroacetabular impingement*. J Arthroplasty, 2007. **22**(7 Suppl 3): p. 37-42.
68. Beck, M., et al., *Anterior femoroacetabular impingement: part II. Midterm results of surgical treatment*. Clin Orthop Relat Res, 2004(418): p. 67-73.
69. Peters, C.L. and J.A. Erickson, *Treatment of femoro-acetabular impingement with surgical dislocation and debridement in young adults*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88**(8): p. 1735-41.
70. Maradit Kremers, H., et al., *Trends in Utilization and Outcomes of Hip Arthroscopy in the United States Between 2005 and 2013*. J Arthroplasty, 2017. **32**(3): p. 750-755.
71. McCarthy, J.C., et al., *The Otto E. Aufranc Award: The role of labral lesions to development of early degenerative hip disease*. Clin Orthop Relat Res, 2001(393): p. 25-37.
72. Lavigne, M., et al., *Anterior femoroacetabular impingement: part I. Techniques of joint preserving surgery*. Clin Orthop Relat Res, 2004(418): p. 61-6.
73. Ganz, R., et al., *Surgical dislocation of the adult hip a technique with full access to the femoral head and acetabulum without the risk of avascular necrosis*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(8): p. 1119-24.

-
74. Byrd, J.W. and K.S. Jones, *Arthroscopic management of femoroacetabular impingement in athletes*. Am J Sports Med, 2011. **39 Suppl**: p. 7S-13S.
 75. Byrd, J.W., K.S. Jones, and F.W. Gwathmey, *Femoroacetabular Impingement in Adolescent Athletes: Outcomes of Arthroscopic Management*. Am J Sports Med, 2016. **44**(8): p. 2106-11.
 76. Ribas, M., et al., *Clinical results after anterior mini-open approach for femoroacetabular impingement in early degenerative stage*. Hip Int, 2010. **20 Suppl 7**: p. S36-42.
 77. Ilizaliturri, V.M., Jr., *Complications of arthroscopic femoroacetabular impingement treatment: a review*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(3): p. 760-8.
 78. Siebenrock, K.A., et al., *Experimentally induced cam impingement in the sheep hip*. J Orthop Res, 2013. **31**(4): p. 580-7.
 79. Siebenrock, K.A., et al., *Biochemical MRI predicts hip osteoarthritis in an experimental ovine femoroacetabular impingement model*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(4): p. 1318-24.
 80. Schmaranzer, F., et al., *Femoral osteochondroplasty can be performed effectively without the risk of avascular necrosis or femoral neck fractures in an experimental ovine FAI model*. Osteoarthritis Cartilage, 2018. **26**(1): p. 128-137.
 81. Maquer, G., et al., *Head-Neck Osteoplasty has Minor Effect on the Strength of an Ovine Cam-FAI Model: In Vitro and Finite Element Analyses*. Clin Orthop Relat Res, 2016. **474**(12): p. 2633-2640.
 82. Adams, M.E. and M.E. Billingham, *Animal models of degenerative joint disease*. Curr Top Pathol, 1982. **71**: p. 265-97.
 83. Goel V, D.H., Panjabi M, Strongwater A., *Selection of an animal model for implant fixation studies: anatomical aspects*. Yale J Biol Med, 1982. **55**(2): p. 113-122.
 84. Mazoochian F, H.A., Jalali J, et al., *Finite element analysis of the ovine hip: development, results and comparison with the human hip*. Vet Comp Orthop Traumatol., 2012. **25**(4): p. 301-306.
 85. Bergmann, G., F. Graichen, and A. Rohlmann, *Hip joint forces in sheep*. J Biomech, 1999. **32**(8): p. 769-77.
 86. Ingvarsson, T., et al., *A large Icelandic family with early osteoarthritis of the hip associated with a susceptibility locus on chromosome 16p*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(11): p. 2548-55.
 87. Cooke, T.D., *Immune pathology in polyarticular osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 1986(213): p. 41-9.
 88. Treadwell, B.V. and H.J. Mankin, *The synthetic processes of articular cartilage*. Clin Orthop Relat Res, 1986(213): p. 50-61.
 89. Martin, J.A. and J.A. Buckwalter, *Roles of articular cartilage aging and chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis*. Iowa Orthop J, 2001. **21**: p. 1-7.
 90. Buckwalter, J.A. and H.J. Mankin, *Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation*. Instr Course Lect, 1998. **47**: p. 487-504.
 91. Tannast, M., et al., *Hip damage occurs at the zone of femoroacetabular impingement*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(2): p. 273-80.
 92. Wagner, S., et al., *Early osteoarthritic changes of human femoral head cartilage subsequent to femoro-acetabular impingement*. Osteoarthritis and Cartilage. **11**(7): p. 508-518.
-

93. Hamerman, D., *The Biology of Osteoarthritis*. New England Journal of Medicine, 1989. **320**(20): p. 1322-1330.
94. Kobayashi, M., et al., *Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(1): p. 128-35.
95. Dayer, J.M., et al., *Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells*. J Clin Invest, 1986. **77**(2): p. 645-8.
96. Ehrlich, M.G., H.J. Mankin, and B.V. Treadwell, *Acid hydrolase activity in osteoarthritic and normal human cartilage*. J Bone Joint Surg Am, 1973. **55**(5): p. 1068-76.
97. Amin, A.R., et al., *Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide*. J Clin Invest, 1997. **99**(6): p. 1231-7.
98. Hata, A.N.a.R.M.B., *Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation*. Pharmacol Ther, 2004. **103**(2): p. p. 147-66.
99. Amin, A.R., et al., *The expression and regulation of nitric oxide synthase in human osteoarthritis-affected chondrocytes: evidence for up-regulated neuronal nitric oxide synthase*. J Exp Med, 1995. **182**(6): p. 2097-102.
100. Zhang, W., et al., *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. Osteoarthritis Cartilage, 2008. **16**(2): p. 137-62.
101. Brosseau, L., et al., *The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part two: strengthening exercise programs*. Clin Rehabil, 2017. **31**(5): p. 596-611.
102. Hochberg, M.C., et al., *American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012. **64**(4): p. 465-74.
103. Kacapyr, S., *Osteoarthritis finding sheds light on HA injection controversy*. Cornell Chronicle. <http://news.cornell.edu>. Published November 24, 2015., 2015.
104. Laurent, T.C., U.B. Laurent, and J.R. Fraser, *The structure and function of hyaluronan: An overview*. Immunol Cell Biol, 1996. **74**(2): p. A1-7.
105. Altman, R.D., et al., *The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review*. BMC Musculoskelet Disord, 2015. **16**: p. 321.
106. Ayhan, E., H. Kesmezacar, and I. Akgun, *Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis*. World J Orthop, 2014. **5**(3): p. 351-61.
107. Gomis, A., et al., *Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(1): p. 314-26.
108. Jean, Y.H., et al., *Hyaluronic acid attenuates osteoarthritis development in the anterior cruciate ligament-transected knee: Association with excitatory amino acid release in the joint dialysate*. J Orthop Res, 2006. **24**(5): p. 1052-61.
109. Kawasaki K, O.M., Uchio Y, Adachi N, Matsusaki M., *Hyaluronic acid enhances proliferation and chondroitin sulfate synthesis in cultured chondrocytes embedded in collagen gels*. J Cell Physiol. , 1999. **179**(2): p. 142-148.

110. Schiavinato A, F.M., Cortivo R, Abatangelo G., *Comparison of the effects of intra-articular injections of Hyaluronan and its chemically cross-linked derivative (Hylan GF20) in normal rabbit knee joints*. Clin Exp Rheumatol., 2002. **20(4)**: p. 445-454.
111. Akmal M, S.A., Anand A, et al, *The effects of hyaluronic acid on articular chondrocytes*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87(8)**: p. 1143-1149.
112. Chou L, W.J., Chang P, Hsieh Y., *Hyaluronan modulates accumulation of hypoxia-inducible factor-1 alpha, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinase-3 in the synovium of rat adjuvant-induced arthritis model*. Arthritis Res Ther., 2011. **13(3)**: p. R90.
113. Litwiniuk M, K.A., Speyrer M, Gauto A, Grzela T., *Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration*. Wounds, 2016. **28(3)**: p. 78-88.
114. Moreland, L.W., *Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action*. Arthritis Res Ther, 2003. **5(2)**: p. 54-67.
115. Shewale, A.R., et al., *Comparison of Low-, Moderate-, and High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Injections in Delaying Time to Knee Surgery*. J Arthroplasty, 2017. **32(10)**: p. 2952-2957 e21.
116. Ricci, M., et al., *Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis*. Musculoskelet Surg, 2017. **101(1)**: p. 45-49.
117. Dagenais, S., *Intra-articular hyaluronic acid (viscosupplementation) for hip osteoarthritis*. Issues Emerg Health Technol, 2007(98): p. 1-4.
118. Lindenhayn, K., Hans-Hubert Heilmann, Thorsten Niederhausen, et al., *Elimination of Tritium-Labelled Hyaluronic Acid from Normal and Osteoarthritic Rabbit Knee Joints*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2009: p. 355-364.
119. Lindqvist, U., et al., *Elimination of Stabilised Hyaluronan from the Knee Joint in Healthy Men*. Clinical Pharmacokinetics, 2002. **41(8)**: p. 603-613.
120. Larsen, N.E., et al., *Clearance kinetics of a hylan-based viscosupplement after intra-articular and intravenous administration in animal models*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2012. **100B(2)**: p. 457-462.
121. Mongkhon J, T.M., Shi Q, Fernandes J, Fahmi H, Benderdour M., *Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes*. Inflamm Res., 2014. **63(8)**: p. 691-701.
122. Conrozier, T., *Is the addition of a polyol to hyaluronic acid a significant advance in the treatment of osteoarthritis?* Curr Rheumatol Rev, 2017.
123. Chandrasekaran S, L.P., Suarez-Ahedo C, Vemula S, and D.B. Martin J, *Symposium: evidence for the use of intraarticular cortisone or hyaluronic acid injection in the hip*. J Hip Preserv Surg, 2016. **3(1)**: p. 5-15.
124. Leite V, D.A.J., Buehler A., *Viscosupplementation for hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of the efficacy for pain, disability and adverse events*. Arch Phys Med Rehabilitation, August 2017.
125. Bowman, S., et al., *Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis*. Clin Transl Med, 2018. **7(1)**: p. 6.
126. Vad, V.B., et al., *Role of hylan G-F 20 in treatment of osteoarthritis of the hip joint*. Arch Phys Med Rehabil, 2003. **84(8)**: p. 1224-6.

127. Berg, P. and U. Olsson, *Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(3): p. 300-6.
128. Caglar-Yagci, H., et al., *Safety and efficacy of ultrasound-guided intra-articular hylan G-F 20 injection in osteoarthritis of the hip: a pilot study*. Rheumatol Int, 2005. **25**(5): p. 341-4.
129. Tikiz, C., et al., *Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis*. Clin Rheumatol, 2005. **24**(3): p. 244-50.
130. Qvistgaard, E., et al., *Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline*. Osteoarthritis Cartilage, 2006. **14**(2): p. 163-70.
131. Gaston, M.S., C.H. Tiemessen, and J.E. Philips, *Intra-articular hip viscosupplementation with synthetic hyaluronic acid for osteoarthritis: efficacy, safety and relation to pre-injection radiographs*. Arch Orthop Trauma Surg, 2007. **127**(10): p. 899-903.
132. Rennesson-Rey, B., et al., *Does joint effusion influence the clinical response to a single Hylan GF-20 injection for hip osteoarthritis?* Joint Bone Spine, 2008. **75**(2): p. 182-8.
133. Richette, P., et al., *Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 824-30.
134. Migliore, A., et al., *Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(6): p. R183.
135. Spitzer, A.I., et al., *Hylan G-F 20 improves hip osteoarthritis: a prospective, randomized study*. Phys Sportsmed, 2010. **38**(2): p. 35-47.
136. Eyigor, C., et al., *Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injection through a lateral approach under fluoroscopic control for advanced hip osteoarthritis*. Agri, 2010. **22**(4): p. 139-44.
137. Atchia, I., et al., *Efficacy of a single ultrasound-guided injection for the treatment of hip osteoarthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 110-6.
138. Battaglia, M., et al., *Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis*. Orthopedics, 2013. **36**(12): p. e1501-8.
139. Dallari, D., et al., *Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study*. Am J Sports Med, 2016. **44**(3): p. 664-71.
140. Kang, Y., et al., *Delayed Gadolinium-enhanced MR Imaging of Cartilage: A Comparative Analysis of Different Gadolinium-based Contrast Agents in an ex Vivo Porcine Model*. Radiology, 2017. **282**(3): p. 734-742.
141. Yamamoto, T.T., M.; Steppacher, S.D.; Lerch, T.; Siebenrock, K., *Validation of the classification systems for hip labrum and chondrolabral lesions identified during surgical hip dislocation*. in preparation.
142. Steppacher, S.D., et al., *Mean 20-year followup of Bernese periacetabular osteotomy*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(7): p. 1633-44.
143. D., T., *General radiography of the hip joint*. In: Tönnis D, ed. *Congenital Dysplasia, Dislocation of the Hip*. 1987, New York, NY: Springer.
144. Arendt, L., *Femoroacetabuläres Impingement im Schafmodell-Korrelation von dGEMRIC und T2-Sequenzen mit histologischen und biochemischen Knorpelbefunden*. University of Zurich, Vetsuisse faculty: unpublished.

145. Felson, D.T. and C.E. Chaisson, *2 Understanding the relationship between body weight and osteoarthritis*. Baillière's Clinical Rheumatology, 1997. **11**(4): p. 671-681.
146. King, L.K., L. March, and A. Anandacoomarasamy, *Obesity & osteoarthritis*. Indian J Med Res, 2013. **138**: p. 185-93.
147. Sowers, M.R. and C.A. Karvonen-Gutierrez, *The evolving role of obesity in knee osteoarthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2010. **22**(5): p. 533-7.
148. Dumond, H., et al., *Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(11): p. 3118-29.
149. Chen, T.H., et al., *Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1762**(8): p. 711-8.
150. Simopoulou, T., et al., *Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism*. Osteoarthritis Cartilage, 2007. **15**(8): p. 872-83.
151. Fiechter, R., *Am Schafmodell reproduziertes Femoroacetabuläres Impingement, häufigste Ursache der frühen Osteoarthritis beim nichtdysplastischen Hüftgelenk des Menschen*, in *Vetsuisse Fakultät Universität Zürich*. 2005, Universität Zürich: Zürich.
152. Migliore, A., et al., *Differences among Branded Hyaluronic Acids in Italy, Part 1: Data from In Vitro and Animal Studies and Instructions for Use*. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2016. **9**: p. 89-101.
153. Migliore, A., et al., *Differences Regarding Branded HA in Italy, Part 2: Data from Clinical Studies on Knee, Hip, Shoulder, Ankle, Temporomandibular Joint, Vertebral Facets, and Carpometacarpal Joint*. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2016. **9**: p. 117-31.
154. Tiderius, C.J., et al., *Hip dGEMRIC in asymptomatic volunteers and patients with early osteoarthritis: the influence of timing after contrast injection*. Magn Reson Med, 2007. **57**(4): p. 803-5.
155. Tyler, J.A., *Chondrocyte-mediated depletion of articular cartilage proteoglycans in vitro*. Biochem J, 1985. **225**(2): p. 493-507.
156. Schmaranzer, F., Arendt L., E.F. Liechti, Nuss K., Rechenberg B., Kircher P., Tannast M., *Do dGEMRIC and T2 imaging correlate with histologic cartilage degeneration in an experimental ovine FAI model?* Submitted to Clinical Orthopaedics and Related Research, 2018.
157. Ito, K., M. Leunig, and R. Ganz, *Histopathologic features of the acetabular labrum in femoroacetabular impingement*. Clin Orthop Relat Res, 2004(429): p. 262-71.
158. Reynolds, D., J. Lucas, and K. Klaue, *Retroversion of the acetabulum. A cause of hip pain*. J Bone Joint Surg Br, 1999. **81**(2): p. 281-8.
159. Pitt, M.J., et al., *Herniation pit of the femoral neck*. AJR Am J Roentgenol, 1982. **138**(6): p. 1115-21.

8 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
Bsp.	Beispiel
Bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
FAI	Femoroacetabuläres Impingement
HA	Hyaluronsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAID	Nicht-steroidale Entzündungshemmer
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
uvm	und vieles mehr
Vgl.	vergleiche
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

9 Anhang

9.1 Abbildungen

9.1.1 Fotografische Dokumentation der FAI-Induktion

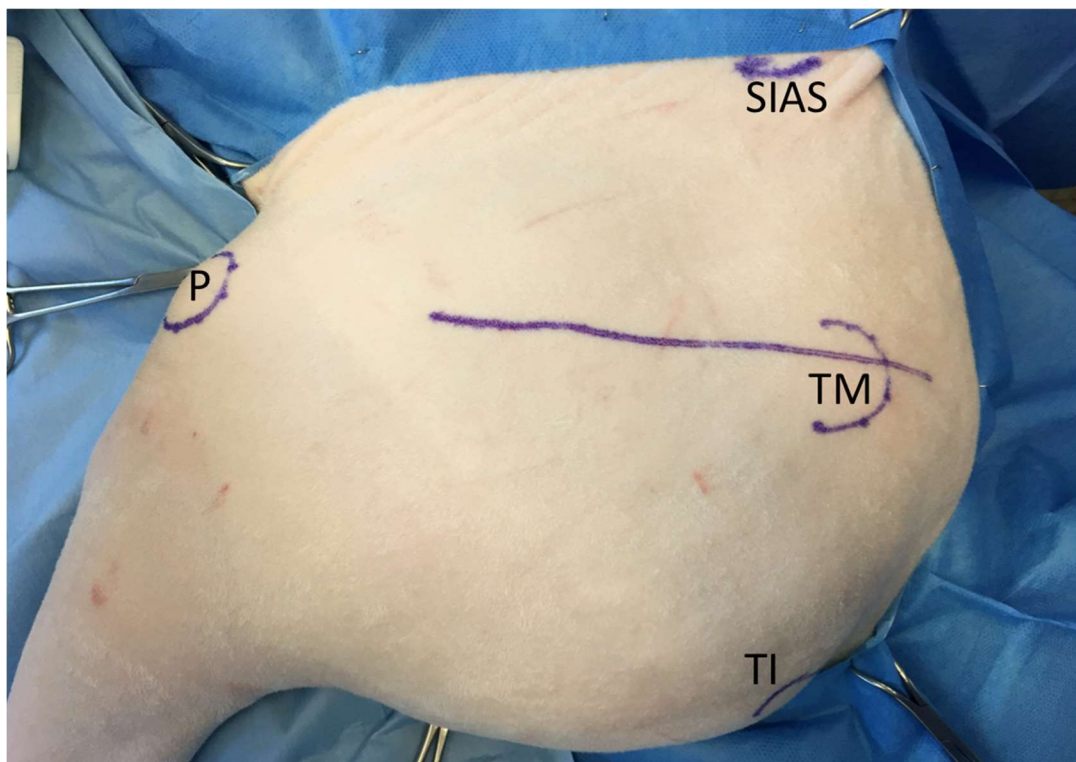


Abb. 2.1.1.1: Identifikation der Landmarken. Trochanter major (TM), Spina iliaca anterior superior (SIAS), Patella (P), Tuber ischiadicum (TI).

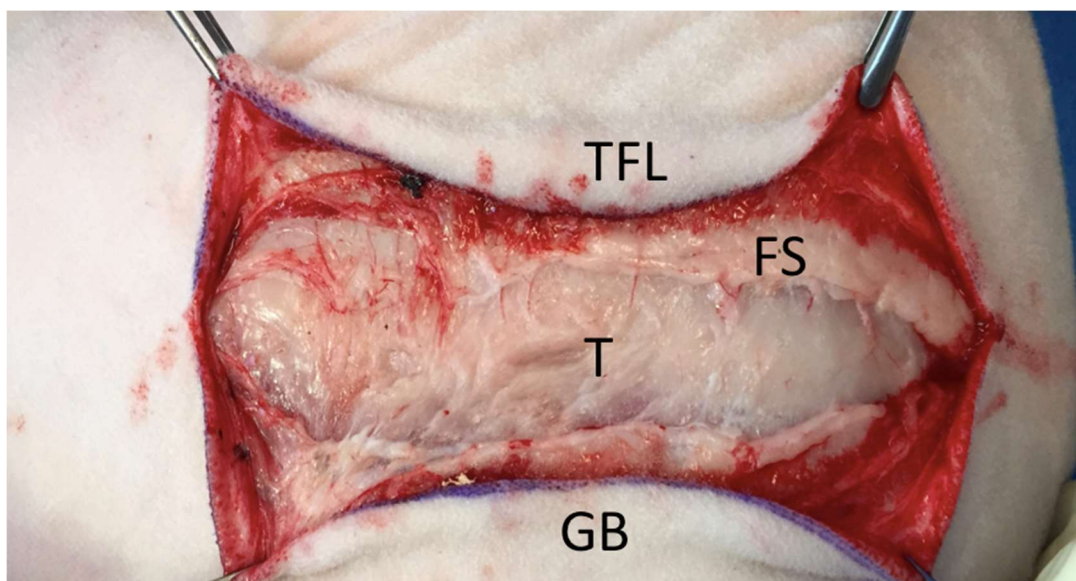


Abb. 2.1.1.2: Darstellung des Tractus iliotibialis (T). M. tensor fascia latae (TFL), Fascia superficialis (FS), M. gluteobiceps (GB)

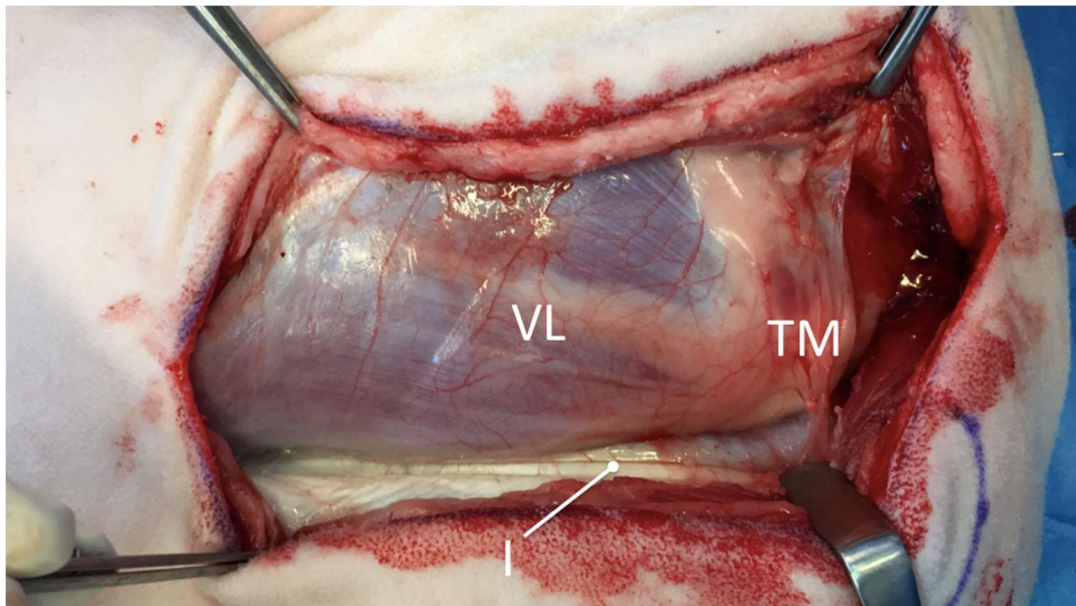


Abb. 2.1.1.3: Sicht auf den Vastus lateralis (VL) des M. quadriceps femoris, Identifikation des N. ischiadicus (I), Trochanter major (TM)

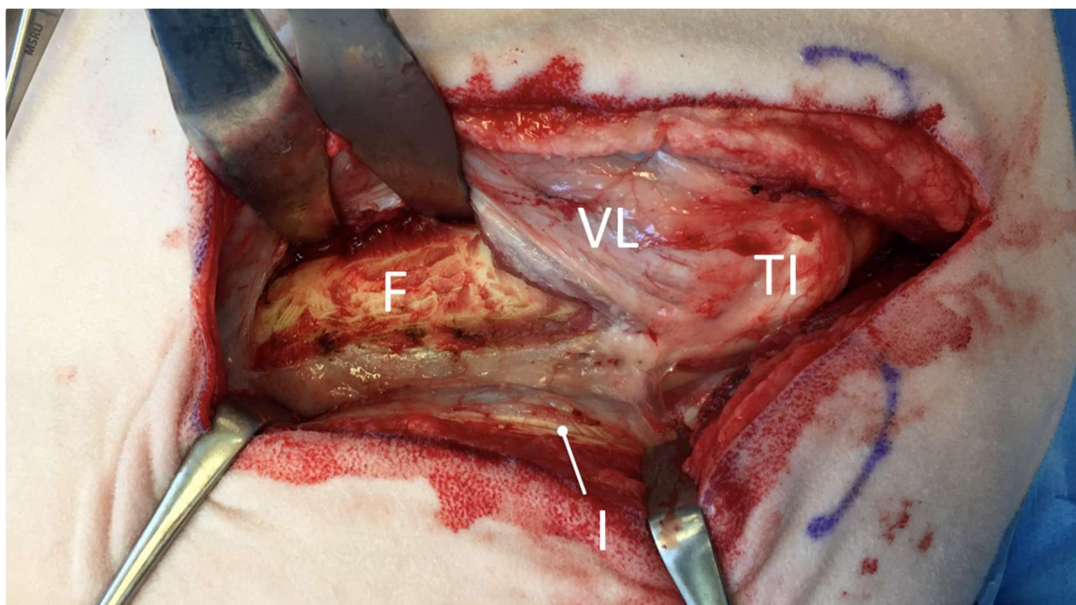


Abb. 2.1.1.4: Beginn der Inzision des Vastus lateralis (VL), Identifikation des Tuberculum innominatum (TI) des Trochanter major, des Femurs (F), des N. ischiadicus (I).

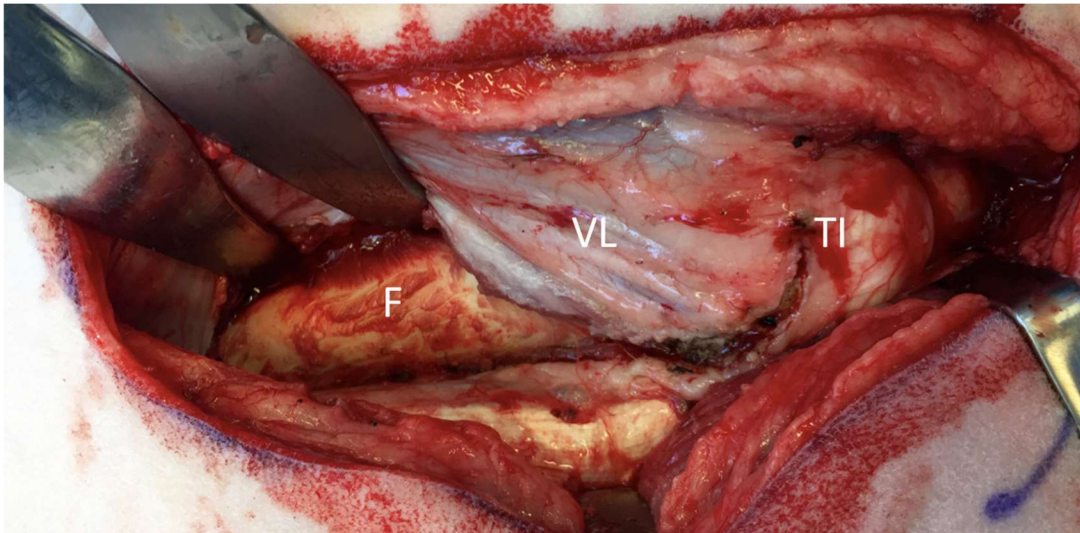


Abb. 2.1.1.5: L-förmige Inzision am Ursprung des Vastus lateralis (VL), dem Tuberculum innominatum (TI) und Mobilisierung des Vastus lateralis von kaudal zur Freilegung des Femurschaftes (F).

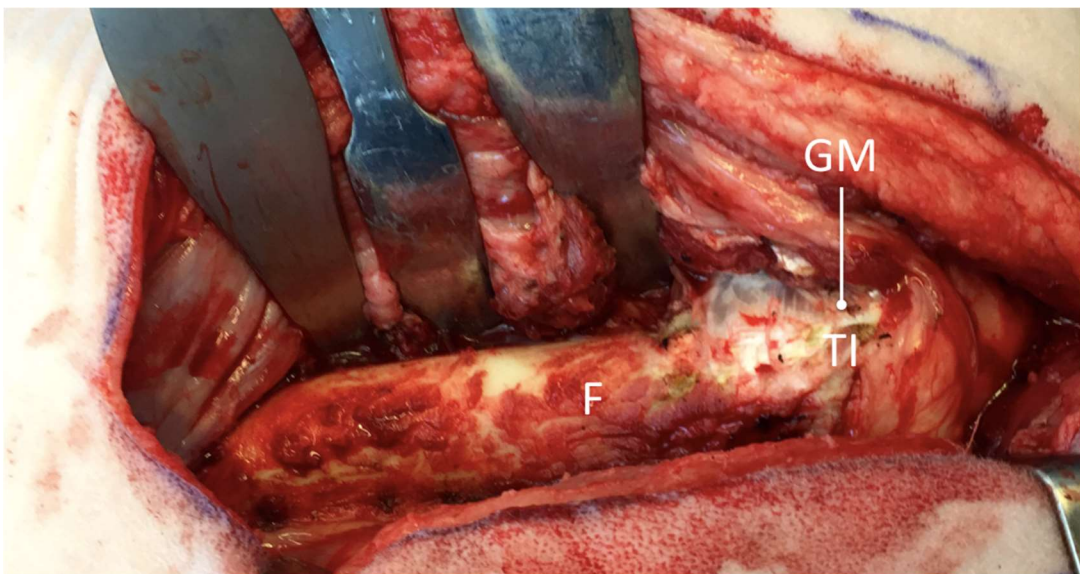


Abb. 2.1.1.6: Freigelegter Femurschaft (F) mit proximaler Präparation bis zum Ansatz des M. Gluteus minimus (GM) am Tuberculum innominatum (TI).

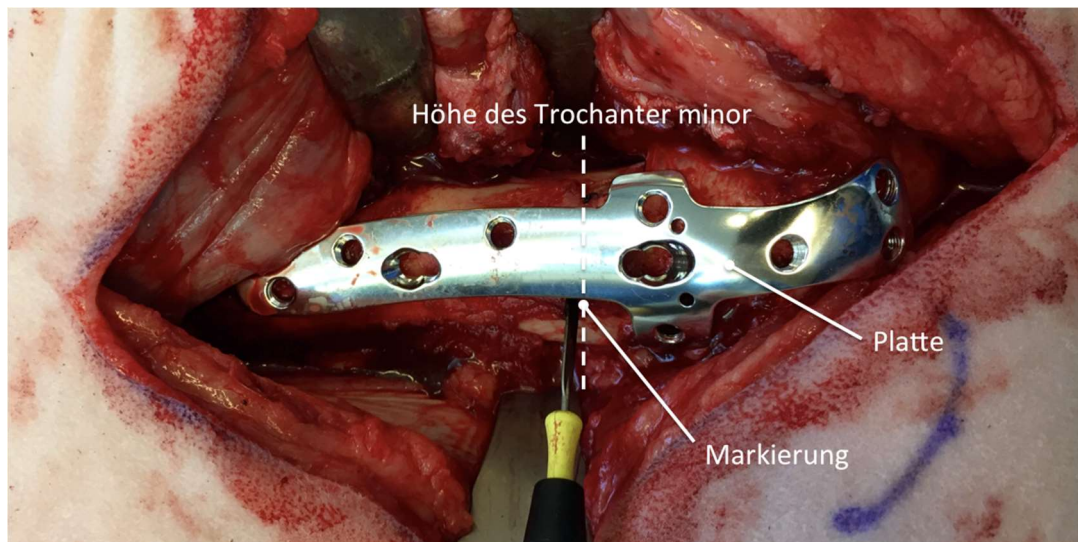


Abb. 2.1.1.7: Markierung der Osteotomiestelle auf Höhe des Trochanter minor mittels Elektrokauter. Die aufgelegte Platte dient als zusätzliche Orientierung.

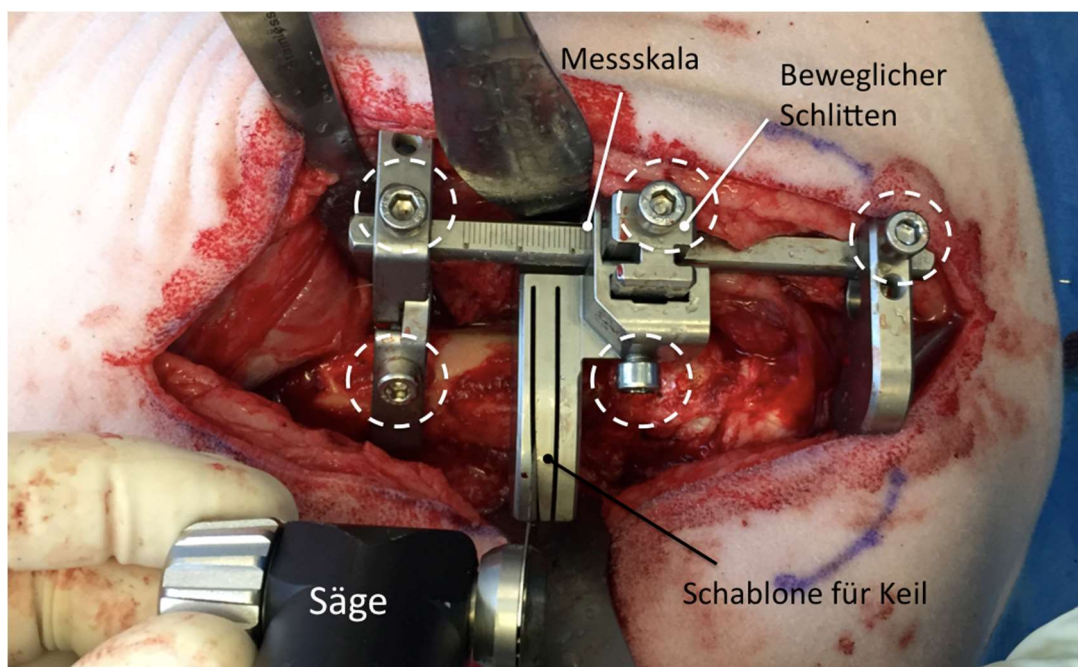


Abb. 2.1.1.7: Angebrachter Cutting-Guide mit Messskala, beweglichem Schlitten, Keilschablone und verstellbaren Schrauben als Befestigungshilfe.

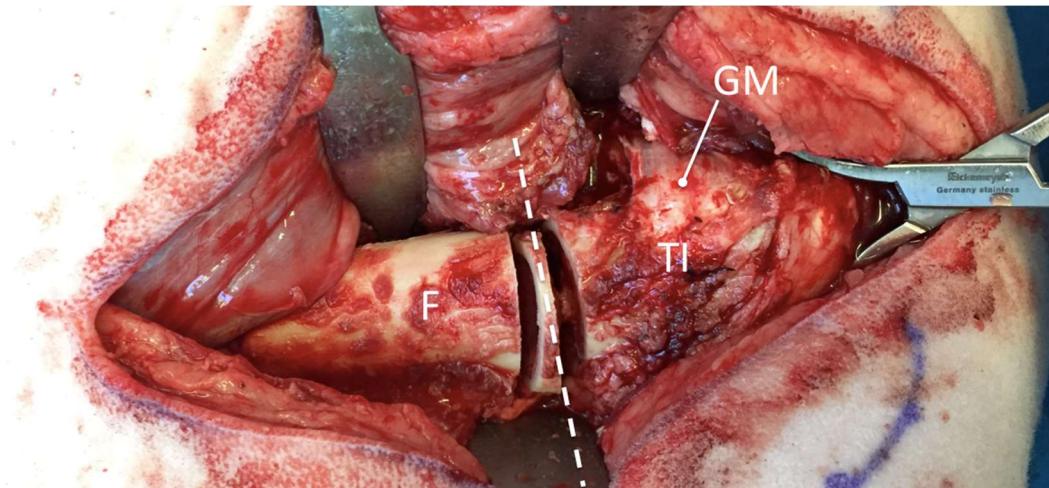


Abb. 2.1.1.8: Femur (F) mit Keilosteotomie, gestrichelte Linie auf Höhe des Trochanter minor. M. Gluteus minimus (GM), Tuberculum innominatum (TI).

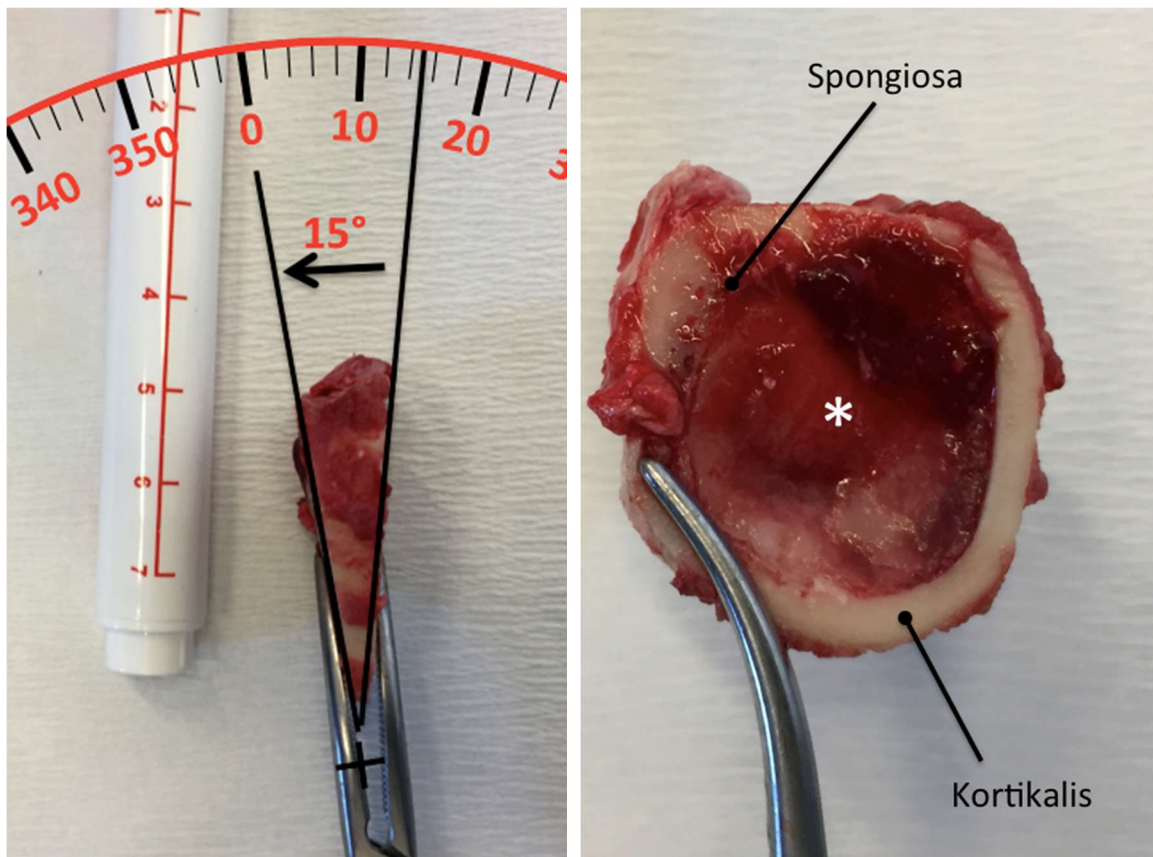


Abb. 2.1.1.9: Links: Herausgesägter Keil mit Winkelmessung von 15° und Maßstab in cm. Rechts: Keil im Querschnitt mit Kortikalis, Spongiosa und Knochenmark (*)

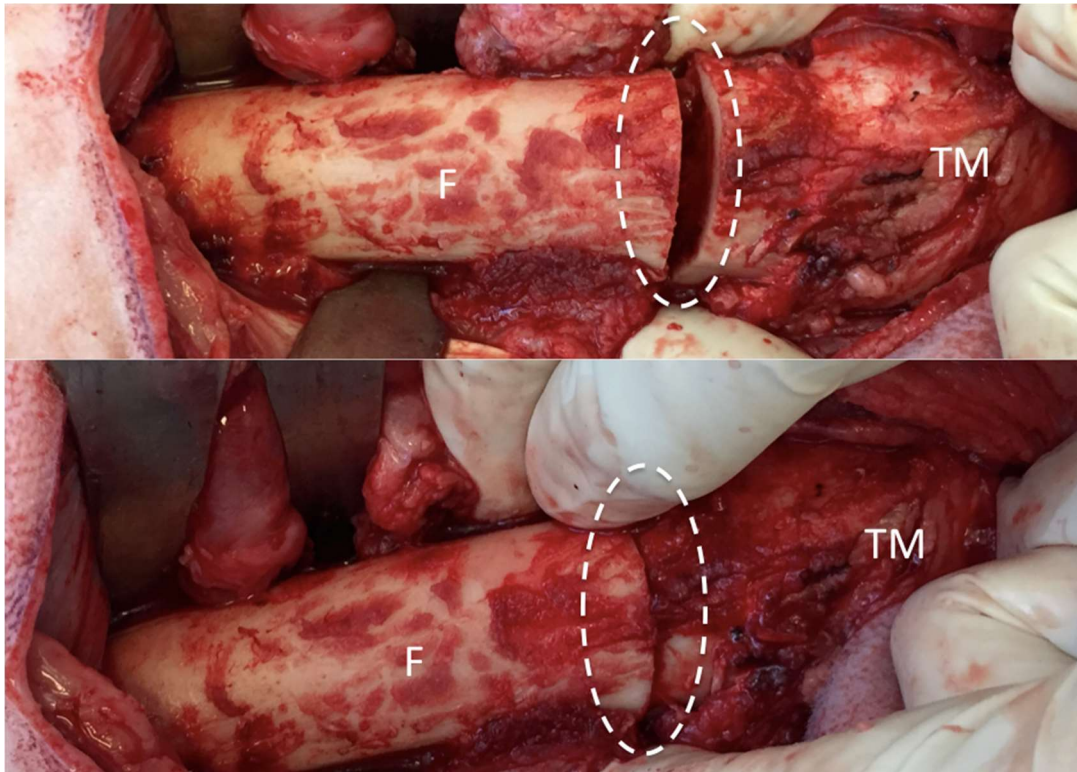


Abb. 2.1.1.10: Reposition unter manueller Kontrolle, Zeigefingerumgreifen den Knochen medial und sorgen v.a. dort für eine glatte Reposition (siehe Material und Methoden, Abb. 4.3.4.1.3). F = Femurschaft, TM = Trochanter major, gestrichelte Linie umkreist die Osteotomiestelle.

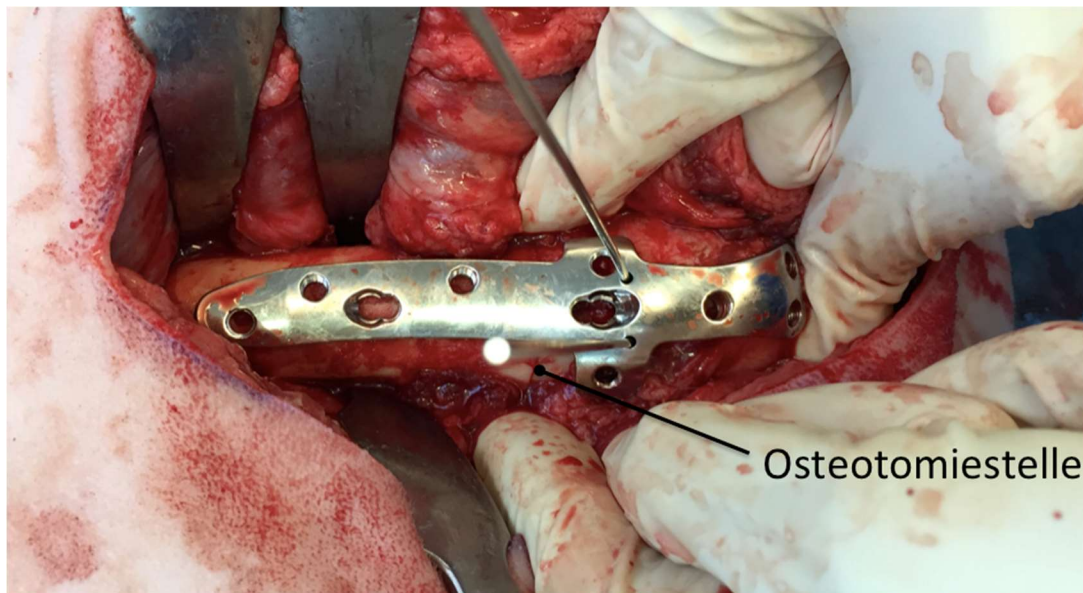


Abb. 2.1.1.11: Manuelle Reposition wird gehalten, Platte positioniert und Kirschner-Drähte als temporäre Fixationshilfe eingebracht.

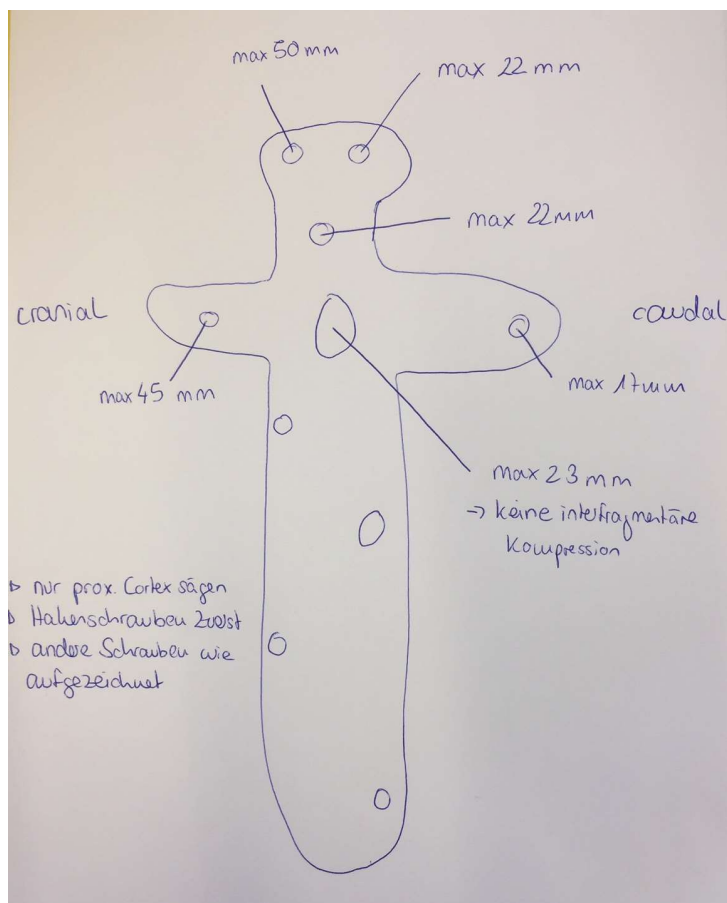


Abb. 2.1.1.12: maximale Schraubenlängen. Die Maximallängen der einzelnen Schrauben wurden in mittels Kadavertest evaluiert und etablierten sich.

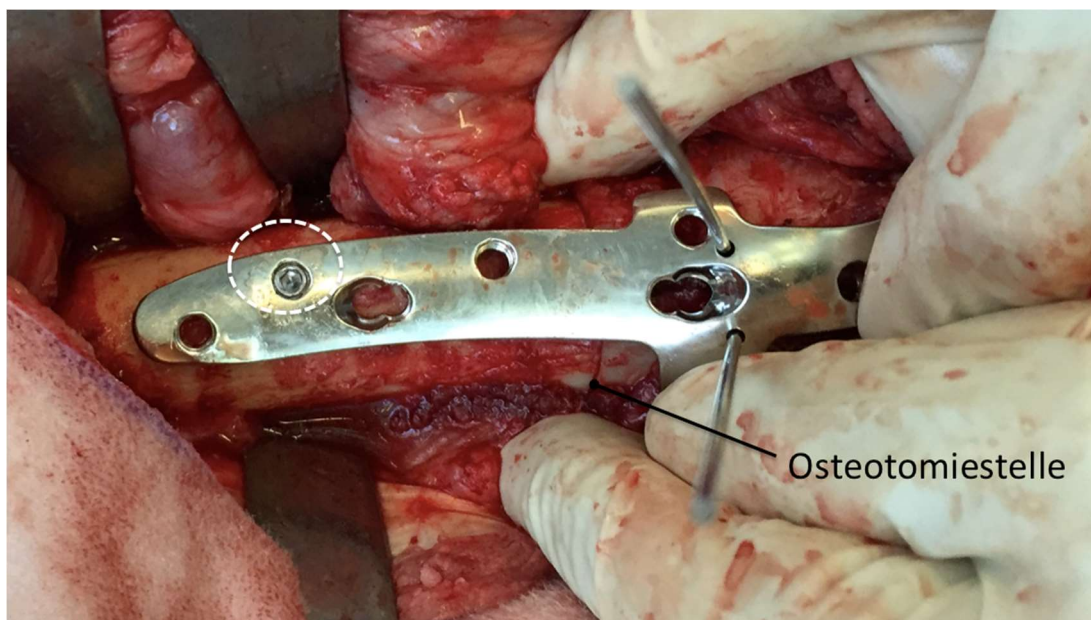


Abb. 2.1.1.13: Als erste wird grundsätzlich die zweite Schraube von unten gesetzt (gekennzeichnet durch gestrichelten Kreis). Dieses Vorgehen ist reproduzierbar und hat sich aus mechanischer Sicht bewährt.

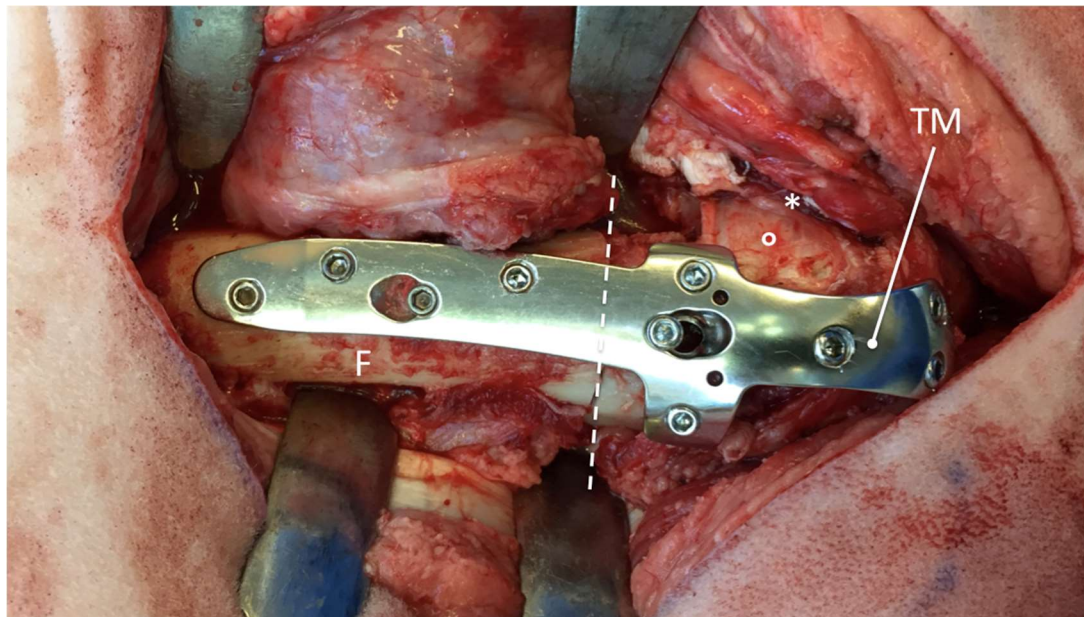


Abb. 2.1.1.14: Final montierte Osteotomieplatte mit 10 Locking-Schrauben. TM = Trochanter major, F = Femurschaft, Ansatzsehne M. Gluteus minimus (*), Kapsel (°), Linie = Osteotomiestelle.

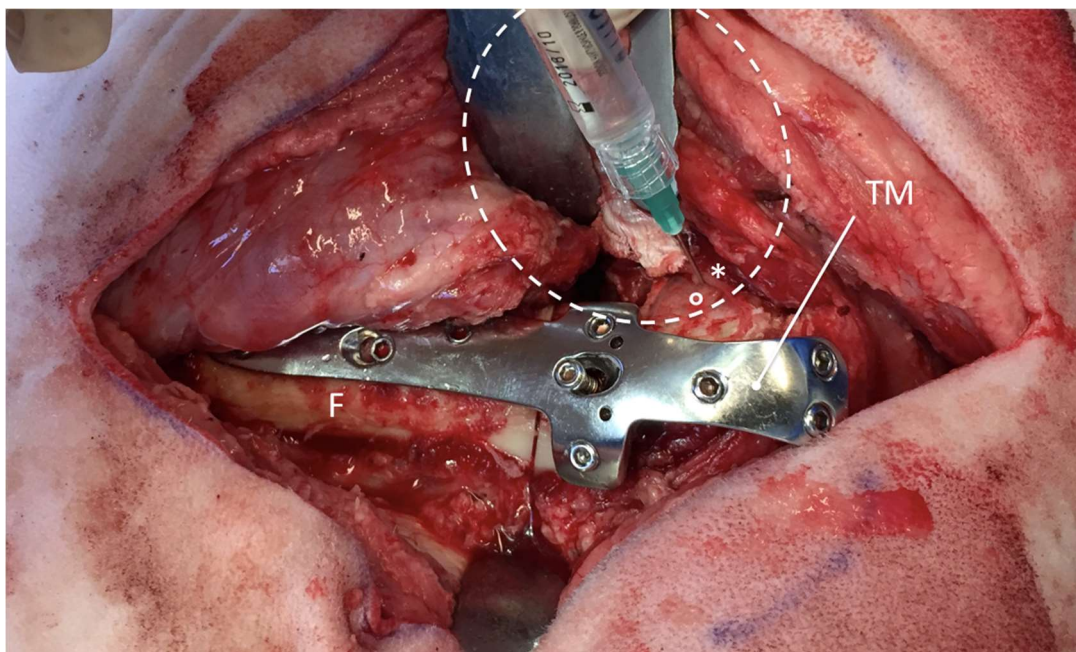


Abb. 2.1.1.15: Intraartikuläre Injektion des Hyaluronsäurepräparates (umkreist). F = Femurschaft, TM = Trochanter major, Ansatzsehne M. Gluteus minimus (*), Gelenkkapsel (°).

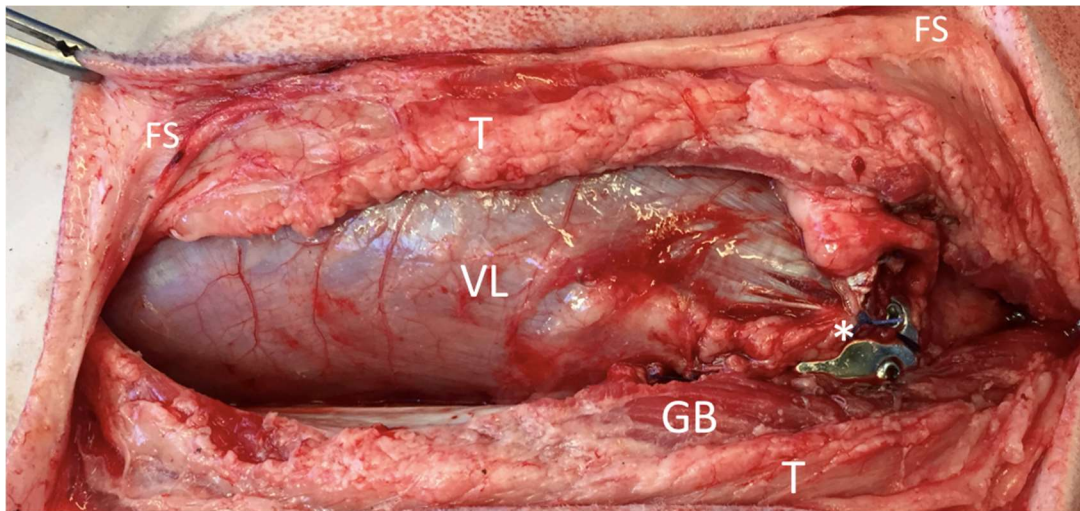


Abb. 2.1.1.16: Refixation des Vastus lateralis (VL) an der Platte auf Höhe seines anatomischen Ursprungs am Trochanter major (*) mit modifizierter Mason-Allen-Naht. GB = M. gluteobiceps, T = Tractus iliotibialis, FS = Fascia superficialis.

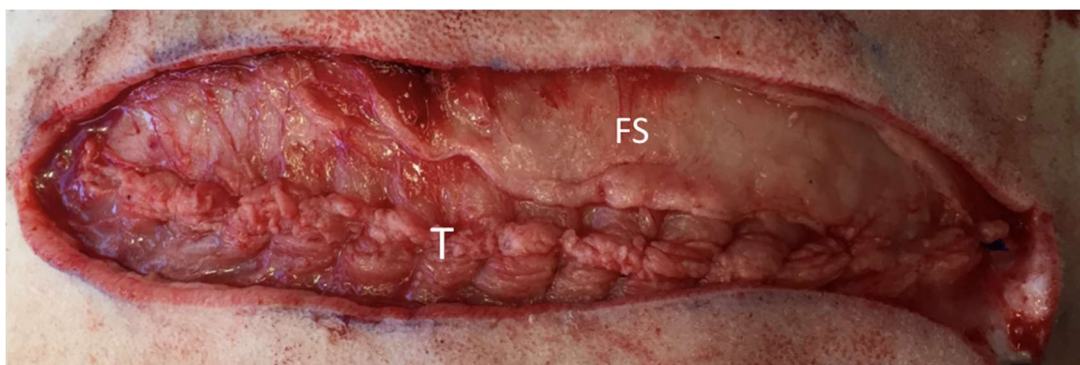


Abb. 2.1.1.17: Verschluss des Tractus Iliotibialis(T) mit fortlaufender Naht. FS = Fascia superficialis.



Abb. 2.1.1.18: Verschluss der Haut mit Wundklammern.

9.1.2 Fotos der Hüftgelenke nach Euthanasie

9.1.2.1 Acetabula rechts (ohne FAI)

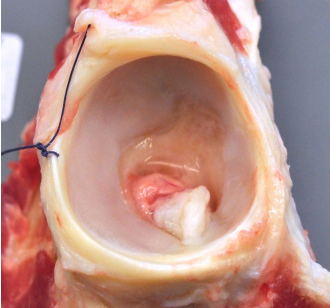
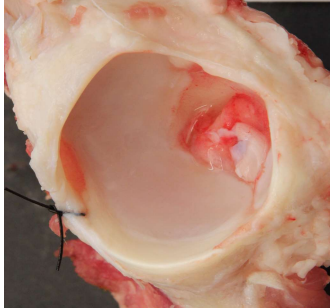
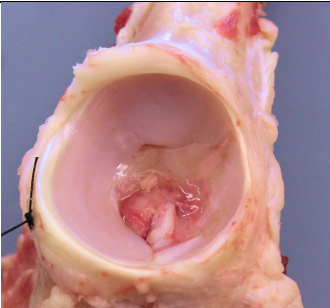

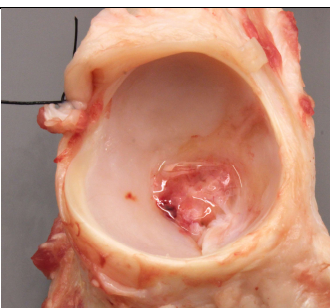


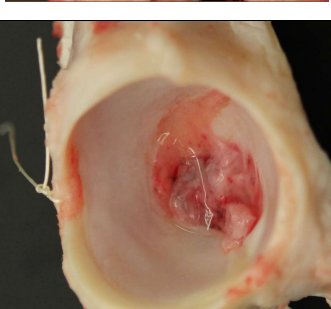
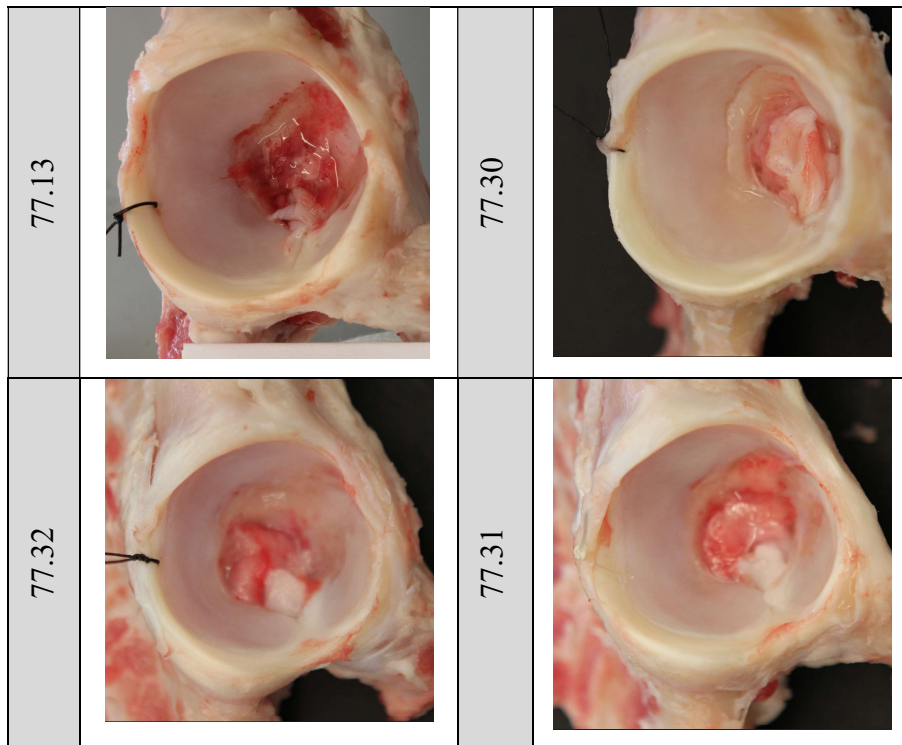
rechts	NaCl		Synolis
77.09		77.18	
77.10		77.19	
77.11		77.24	
77.12		77.28	

Abb. 2.1.2.1.1:
Acetabulum rechts
(ohne FAI-
Induktion) aus der
NaCl- und Synolis-
Grupp in lateraler
Ansicht. Es wurden
 in jeder Gruppe
 jeweils die linken
 Hüften mit einer
 intraartikulären
 Injektion behandelt,
 die rechten Hüften
 dienten als Kon-
 trollen. Der Faden
 links im Bild markiert
 den dorsalen Rand des
 Acetabulums. Oben
 im Bild liegt das Os
 ilium, unten links das
 Os ischii, unten rechts
 das Os pubis. Mittig
 ist die Fossa acetabuli
 zu sehen, die mit
 Fettgewebe und
 Bandresten gefüllt ist.



9.1.2.2 Acetabula links (mit FAI)

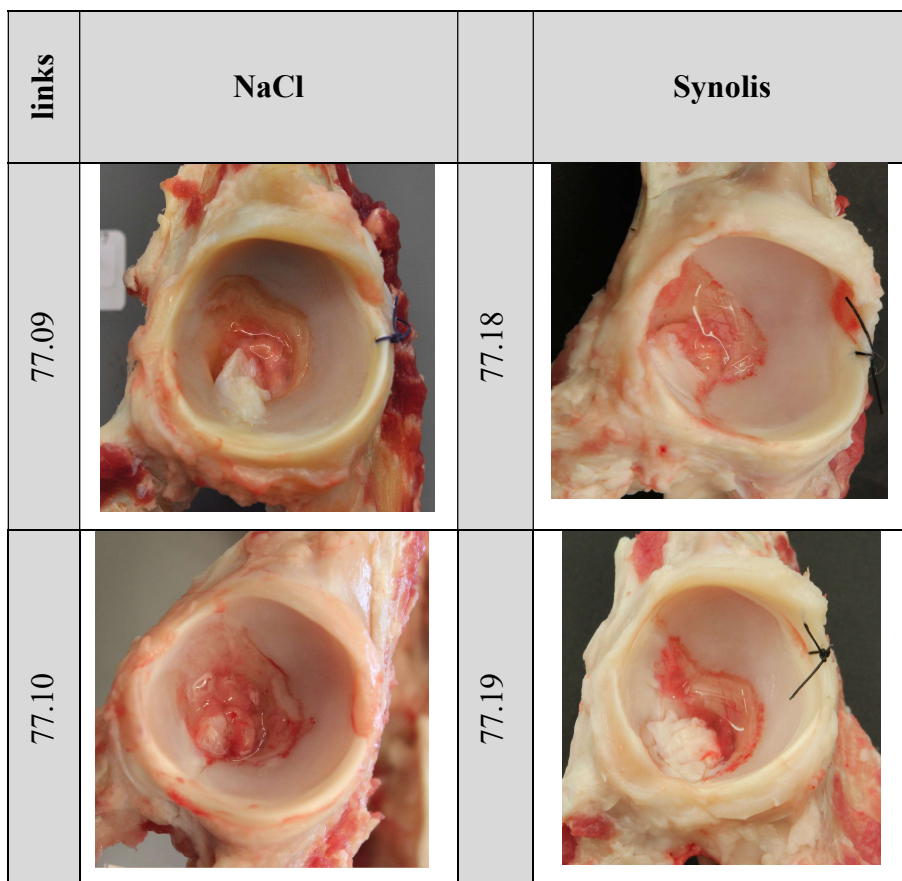
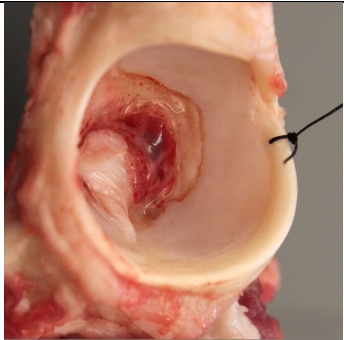

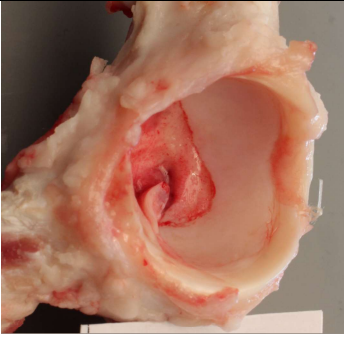

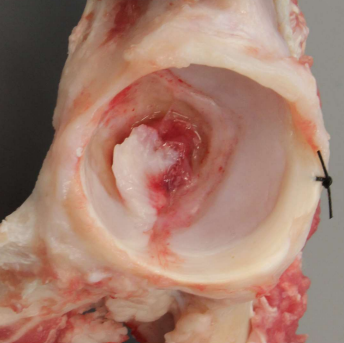

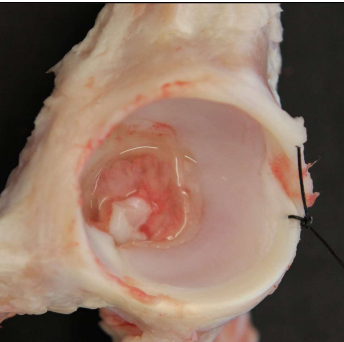



Abb. 2.1.2.2.1:
Acetabulum links
(mit FAI-Induktion)
aus der NaCl-und
der Synolis-Gruppe.
 Beschreibung der
 Lagerung und
 Strukturen siehe
 Abbildung 5.2.1.

77.11		77.24	
77.12		77.28	
77.13		77.30	
77.32		77.31	

9.1.2.3 Femora rechts (ohne FAI)



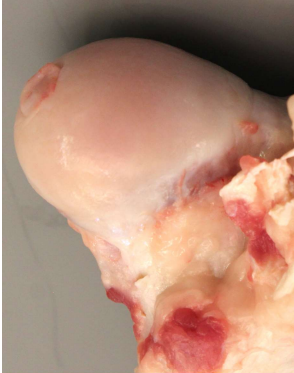

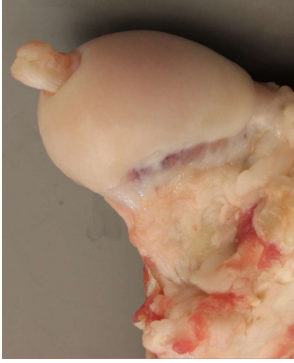
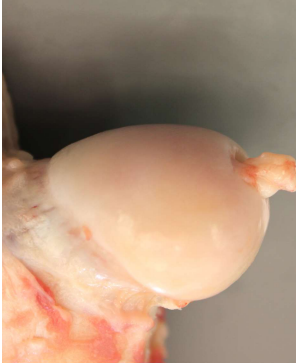


	NaCl	
rechts	kaudal	kranial
77.09		
77.10		
77.11		
77.12	 MSRU 0077 Sheep 77.12 FKR	

Abb. 2.1.2.3.1:

Femurkopf rechts (ohne FAI-Induktion) aus der Gruppe mit NaCl. Bei einigen Bildern auf der kaudalen Ansicht am Übergang vom Gelenkknorpel zum Femurhals sind die leicht indizierten Retikulären Gefäße sichtbar. An der Spitze vom Femurkopf sieht man Reste des Ligamentum capitis femoris.

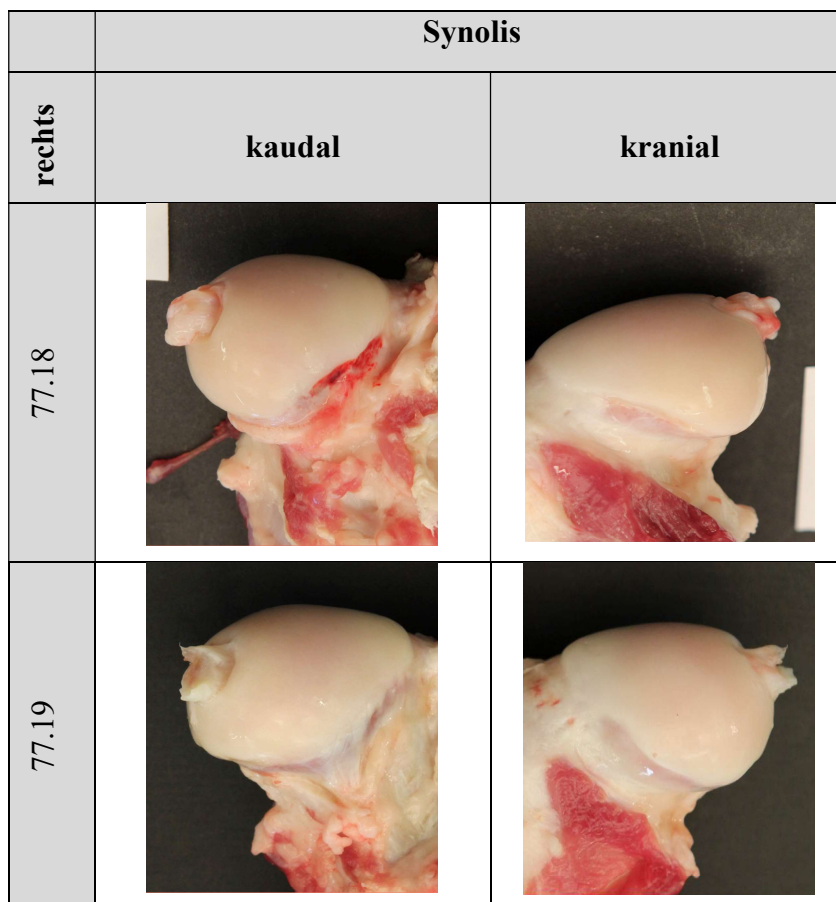
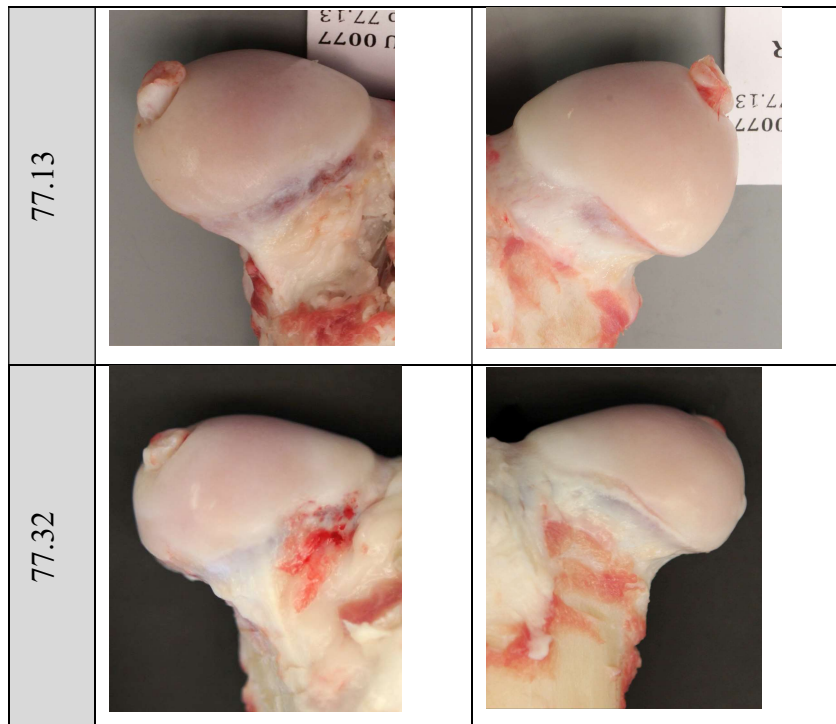




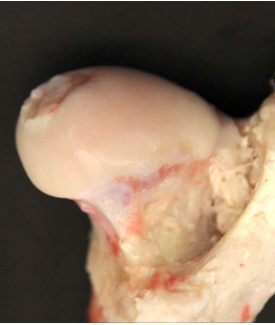
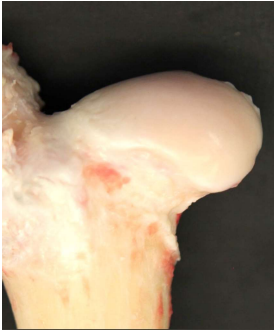
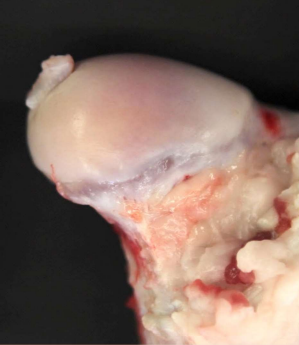
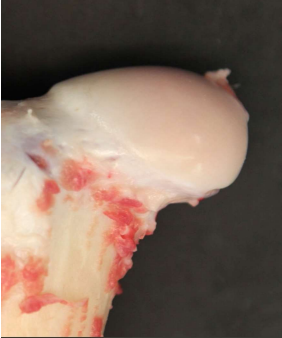


Abb. 2.1.2.3.2:
Femurkopf rechts (ohne FAI-Induktion) aus der Gruppe mit Synolis. Bei einigen Bildern auf der kaudalen Ansicht am Übergang vom Gelenkknorpel zum Femurhals sind die leicht indizierten Retikulären Gefäße sichtbar. An der Spitze vom Femurkopf sind Reste des Ligamentum capitis femoris zu erkennen.

77.24		
77.28		
77.30		
77.31		

9.1.2.4 Femora links (mit FAI)









	NaCl	
links	kaudal	kranial
77.09		
77.10		
77.11		
77.12		

Abb. 2.1.2.4.1: Femurkopf links (mit FAI-Induktion) aus der Placebogruppe mit NaCl. Bei einigen Bildern auf der kaudalen Ansicht am Übergang vom Gelenkknorpel zum Femurhals sind die leicht indizierten Retikulären Gefäße sichtbar. An der Spitze vom Femurkopf sieht man noch Reste des Ligamentum capitis femoris. Ausserdem kann man auf mehreren Bildern beider Gruppen Schäden verschiedener Intensität erkennen. Mit Pfeil markiert sind Knorpeldefekte, die sich bis auf den subchondralen Knochen ausdehnen (entspricht Grad 6 der Berner Bewertungsskala).

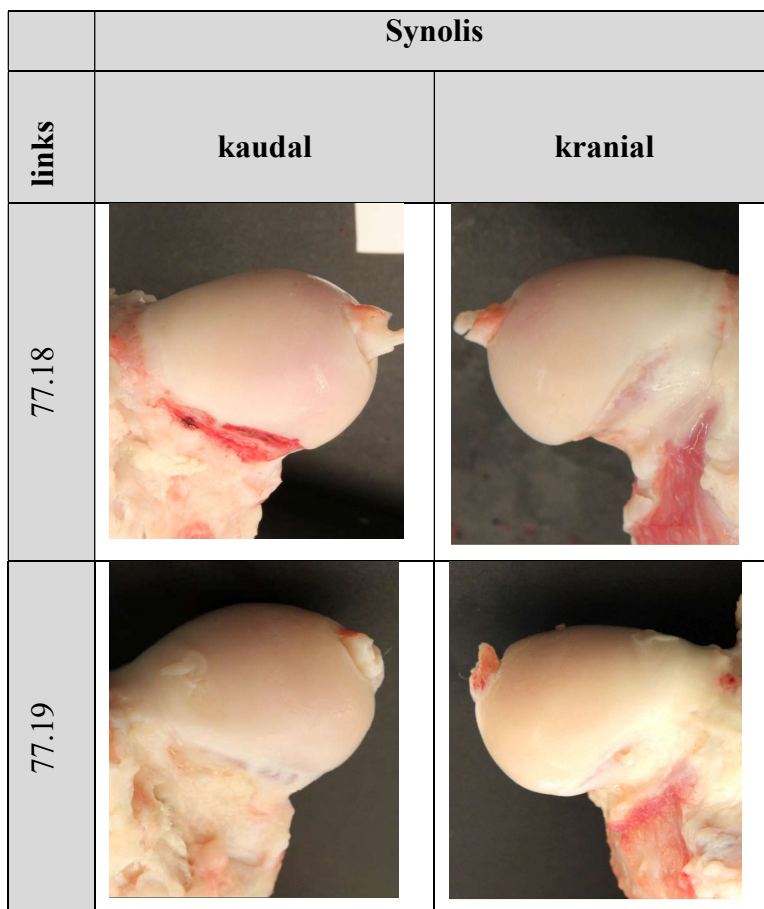
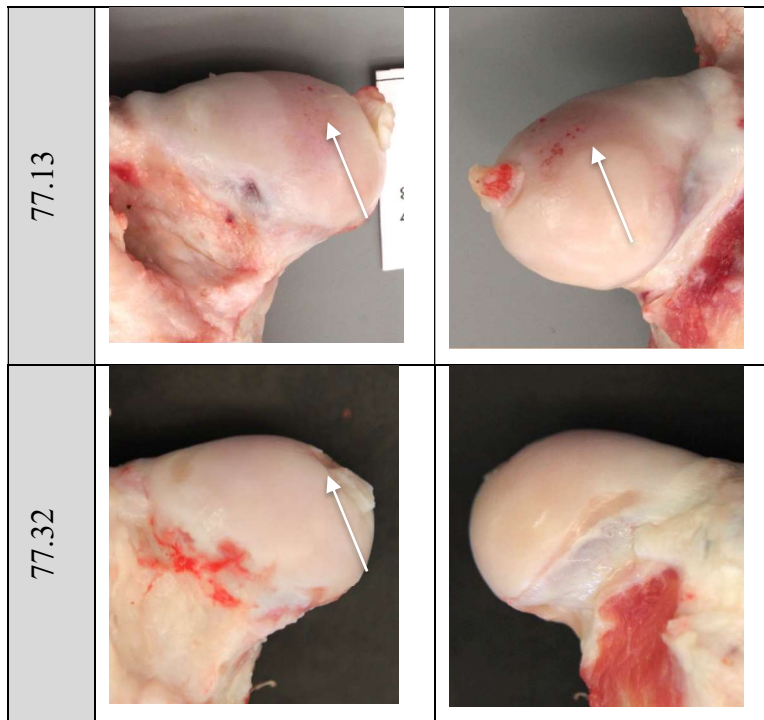
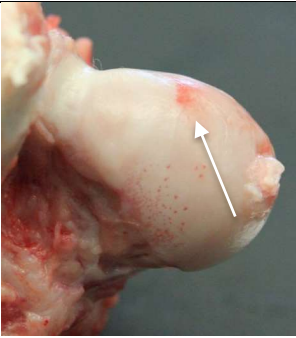
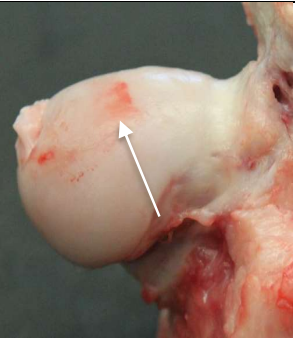
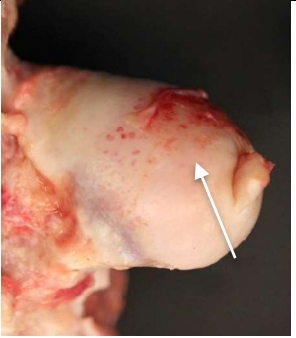
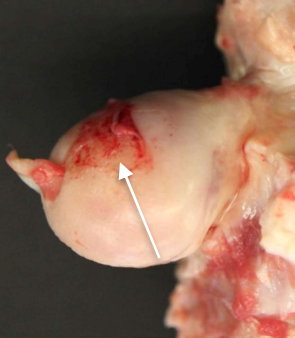
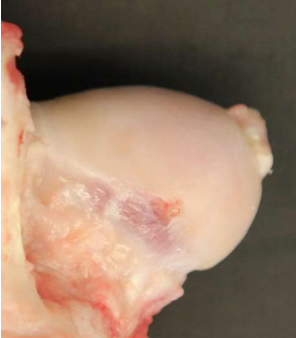

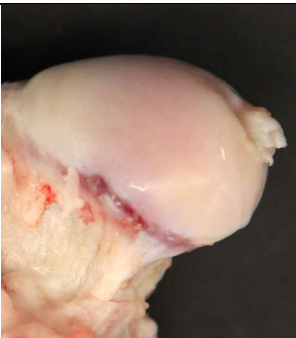



Abb. 2.1.2.4.2: Femurkopf links (mit FAI-Induktion) aus der Studiengruppe mit Synolis VA.

Bei einigen Bildern auf der kaudalen Ansicht am Übergang vom Gelenkknorpel zum Femurhals sind die leicht indizierten Retikulären Gefässe sichtbar. An der Spitze vom Femurkopf sieht man noch Reste des Ligamentum capitis femoris. Ausserdem kann man auf mehreren Bildern beider Gruppen Schäden verschiedener Intensität erkennen. Mit Pfeil markiert sind Knorpeldefekte, die sich bis auf den subchondralen Knochen ausdehnen (entspricht Grad 6 der Berner Bewertungsskala).

77.24		
77.28		
77.30		
77.31		

9.2 Tabellen und statistische Grafiken

9.2.1 Tabellen zur Auswertung der makroskopischen Untersuchung – Werte der einzelnen Tiere

Labrum links	NaCl/Synolis (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern AC A	Bern AC B	Bern AC C
Schaf Nr.						
77.09	0	1	AC	4	0	0
77.10	0	1	AC	4	0	0
77.11	0	1	AC	4	0	0
77.12	0	1	AC	5	0	0
77.13	0	1	AC	0	0	0
77.32	0	1	AC	4	0	0
77.18	1	1	AC	3	0	0
77.19	1	1	AC	5	0	0
77.24	1	1	AC	5	0	0
77.28	1	1	AC	5	0	0
77.30	1	1	AC	4	0	0
77.31	1	1	AC	0	0	0

Tab. 2.2.1.1: Makroskopische Auswertung des linken Labrums (mit FAI-Induktion) nach der Berner Bewertungsskala

Labrum rechts	NaCl/Synolis (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern AC A	Bern AC B	Bern AC C
Schaf Nr.						
77.09	0	0	AC	0	0	0
77.10	0	0	AC	0	0	0
77.11	0	0	AC	0	0	0
77.12	0	0	AC	0	0	0
77.13	0	0	AC	0	0	0
77.32	0	0	AC	0	0	0

77.18	1	0	AC	0	0	0
77.19	1	0	AC	0	0	0
77.24	1	0	AC	0	0	0
77.28	1	0	AC	0	0	0
77.30	1	0	AC	0	0	0
77.31	1	0	AC	0	0	0

Tab. 2.2.1.2: Makroskopische Auswertung des rechten Labrums (Kontrollseite) nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel links	NaCl/Synovialis (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern AC A	Bern AC B	Bern AC C
Schaf Nr.						
77.09	0	1	AC	1	0	0
77.10	0	1	AC	3	0	0
77.11	0	1	AC	3	0	0
77.12	0	1	AC	3	0	0
77.13	0	1	AC	0	0	0
77.32	0	1	AC	4	4	0
77.18	1	1	AC	0	0	0
77.19	1	1	AC	3	0	0
77.24	1	1	AC	4	0	0
77.28	1	1	AC	1	0	0
77.30	1	1	AC	1	0	0
77.31	1	1	AC	0	0	0

Tab. 2.2.1.3: Makroskopische Bewertung des Knorpels am linken Acetabulum (mit FAI-Induktion) nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel rechts	NaCl/Synovialis (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern AC A	Bern AC B	Bern AC C
Schaf Nr.						
77.09	0	0	AC	0	0	0
77.10	0	0	AC	0	0	0

77.11	0	0	AC	0	0	0
77.12	0	0	AC	0	0	0
77.13	0	0	AC	0	0	0
77.32	0	0	AC	0	0	0
77.18	1	0	AC	0	0	0
77.19	1	0	AC	0	0	0
77.24	1	0	AC	0	0	0
77.28	1	0	AC	0	0	0
77.30	1	0	AC	0	0	0
77.31	1	0	AC	0	0	0

Tab.2.2.1.4: Makroskopische Bewertung des Knorpels am rechten Acetabulum (Kontrollseite) nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel links peripher	NaCl/Synolis (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern F 3	Bern F 9	Bern F 12
Schaf Nr.						
77.09	0	1	F	0	0	0
77.10	0	1	F	0	0	1
77.11	0	1	F	0	0	1
77.12	0	1	F	0	0	0
77.13	0	1	F	2	2	2
77.32	0	1	F	0	0	6
77.18	1	1	F	0	0	0
77.19	1	1	F	0	0	5
77.24	1	1	F	0	0	2
77.28	1	1	F	0	0	5
77.30	1	1	F	0	0	1
77.31	1	1	F	0	0	1

Tab. 2.2.1.5: Makroskopische Beurteilung des peripheren Knorpels des linken Femurs (mit FAI-Induktion) nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel rechts peripher	NaCl/Synol lis (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern F 3	Bern F 9	Bern F 12
Schaf Nr.						
77.09	0	1	F	0	0	0
77.10	0	1	F	0	0	0
77.11	0	1	F	0	0	0
77.12	0	1	F	0	0	0
77.13	0	1	F	0	0	0
77.32	0	1	F	0	0	0
77.18	1	1	F	0	0	0
77.19	1	1	F	0	0	0
77.24	1	1	F	0	0	0
77.28	1	1	F	0	0	0
77.30	1	1	F	0	0	0
77.31	1	1	F	0	0	0

Tab. 2.2.1.6: Makroskopische Beurteilung des peripheren Knorpels des rechten Femurs (Kontrollseite) nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel links zentral	NaCl/Synol lis (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern F 3	Bern F 9	Bern F 12
Schaf Nr.						
77.09	0	1	F	0	0	0
77.10	0	1	F	0	0	2
77.11	0	1	F	0	0	2
77.12	0	1	F	0	0	0
77.13	0	1	F	1	1	6
77.32	0	1	F	0	0	6
77.18	1	1	F	0	0	0
77.19	1	1	F	0	0	2
77.24	1	1	F	5	0	6

77.28	1	1	F	2	3	6
77.30	1	1	F	0	0	0
77.31	1	1	F	0	0	1

Tab. 2.2.1.7: Makroskopische Beurteilung des zentralen Knorpels des linken Femurs (mit FAI-Induktion) nach der Berner Bewertungsskala

Knorpel rechts zentral	NaCl/Synol is (0/1)	rechts /links (0/1)	AC; F	Bern F 3	Bern F 9	Bern F 12
Schaf Nr.						
77.09	0	0	F	0	0	0
77.10	0	0	F	0	0	0
77.11	0	0	F	0	0	0
77.12	0	0	F	0	0	0
77.13	0	0	F	0	0	0
77.32	0	0	F	0	0	0
77.18	1	0	F	0	0	0
77.19	1	0	F	0	0	0
77.24	1	0	F	0	0	0
77.28	1	0	F	0	0	0
77.30	1	0	F	0	0	2
77.31	1	0	F	0	0	0

Tab. 2.2.1.8: Makroskopische Beurteilung des zentralen Knorpels des rechten Femurs (Kontrollseite) nach der Berner Bewertungsskala

9.2.2 Auswertung Makroskopie - Korrelationen

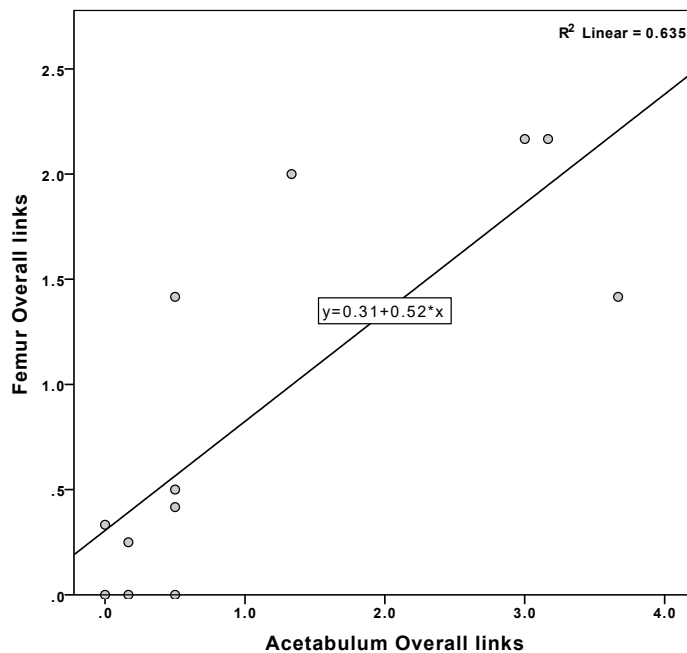


Abb. 2.2.2.1: Korrelation zwischen Femur und Acetabulum. Es wurde hier eine Korrelation zwischen allen Werten an Acetabulum und Femur, unabhängig von der Region, festgestellt. Verwendet wurde der Pearson Korrelationstest mit $p < 0.05$ als statistisch relevant. Bei der Korrelation zwischen Acetabulum Overall der linken Seite und Femur Overall der linken Seite liegt R^2 bei 0.635 mit einem p -Wert=0.002 und ist somit korrelierend und statistisch signifikant.

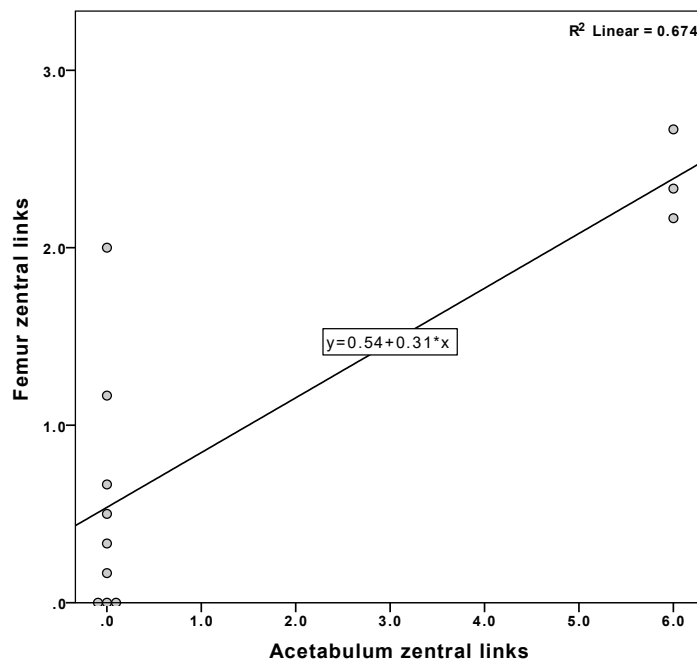


Abb. 2.2.2.2: Korrelation zwischen Femur und Acetabulum zentral. Es wurde hier eine Korrelation zwischen den zentralen Werten an Acetabulum und Femur, unabhängig von der Region, festgestellt ($R^2=0.674$ bei $p=0.001$). Verwendet wurde der Pearson Korrelationstest mit $p < 0.05$ als statistisch relevant.

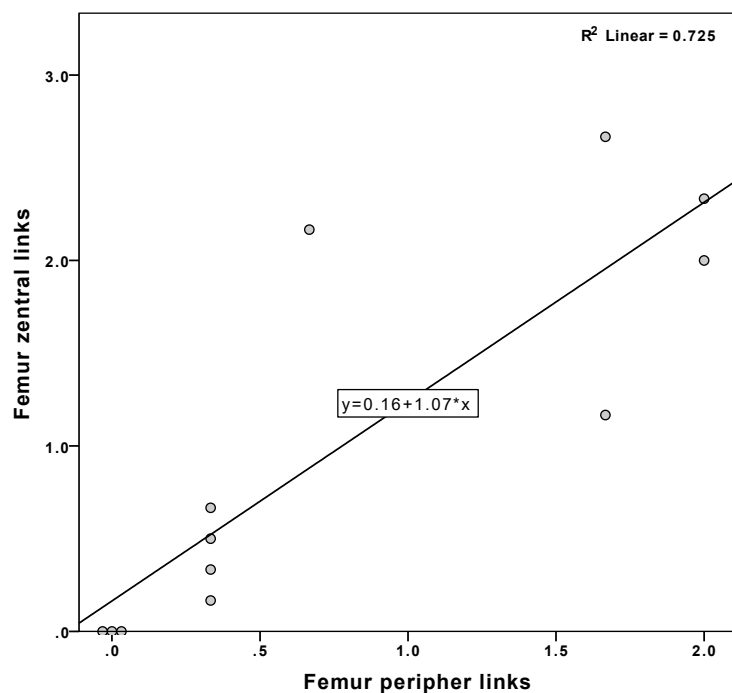


Abb. 2.2.2.3: Korrelation zwischen Femur zentral und peripher. Es wurde hier eine Korrelation zwischen den zentralen und peripheren Werten am Femurkopf links, unabhängig von der Region bzw. Uhrzeit, festgestellt. Verwendet wurde der Pearson Korrelationstest mit $p < 0.05$ als statistisch relevant. Die Werte am Femur peripher und zentral der linken Seite korrelieren und sind statistisch signifikant ($R^2 = 0.725$, $p = 0.000$).

9.2.3 Auswertung MRT - dGEMRIC

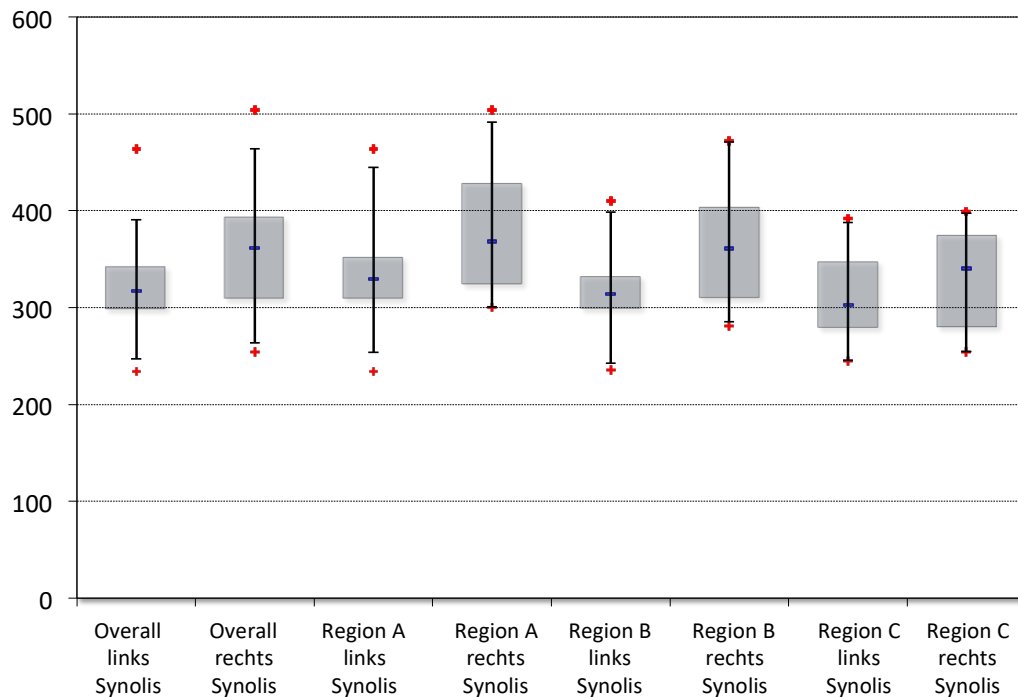


Abb. 2.2.3.1: DGEMRIC-Werte der Synolis-Gruppe Overall bzw. in den einzelnen Regionen. In der Synolis-Gruppe wurden Overall rechts signifikant ($p < 0.001$) höhere dGEMRIC Werte gemessen, als an der linken Gliedmasse. In allen 3 Regionen (A, B, C) sind jeweils die Werte rechts (nicht operiert) höher als links (FAI), wobei sie nur in der Region B und die Overall-Werte signifikant unterschiedlich ($p < 0.001$) sind.

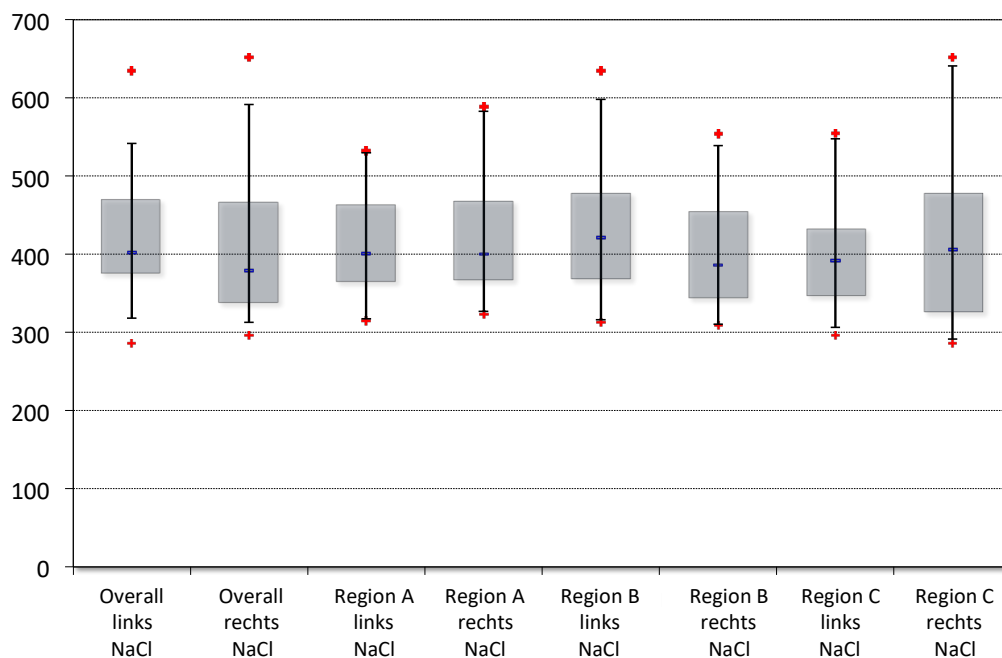


Abb. 2.2.3.2: DGEMRIC-Werte der NaCl-Gruppe Overall bzw. in den einzelnen Regionen. In der NaCl-Gruppe ist der dGEMRIC Index Overall an der linken Gliedmasse (FAI) statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.434$) im Vergleich zu der rechten (nicht operierten) Seite. In 2 von 3 Regionen (A und C) sind die dGEMRIC Werte rechts höher als links. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p = 0.923$ und $p = 0.235$). In Region B ist der Index links höher (nicht signifikant $p = 0.154$). Also ist der Knorpel bei 2 von 3 Regionen rechts besser als links, wenn man die Sektoren A, B, C einzeln betrachtet. Im Overall-Wert ist wiederum der Knorpel an der linken Hüfte besser als rechts.

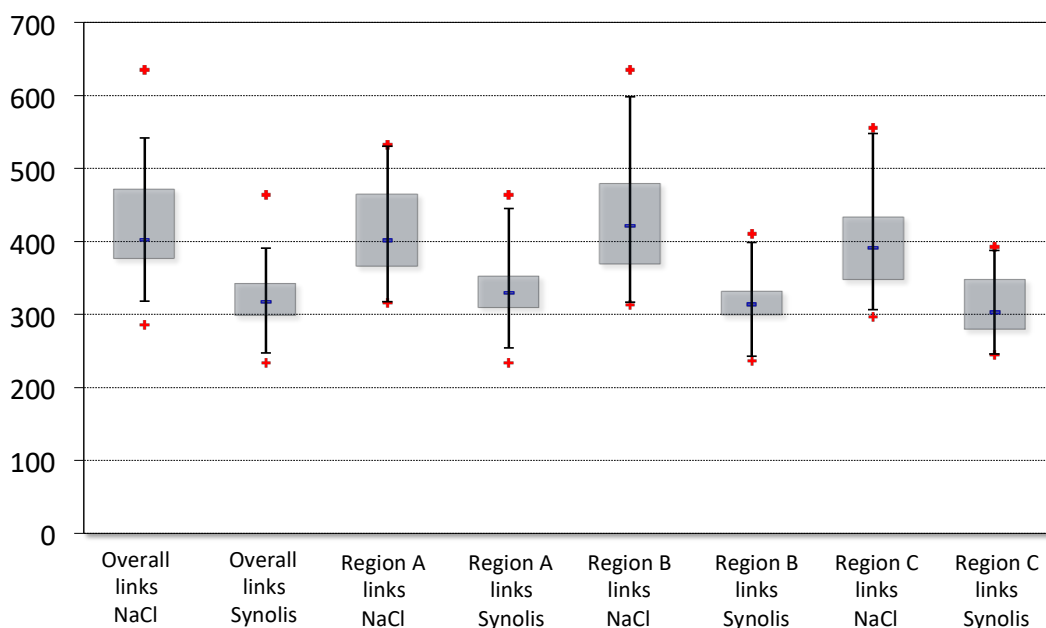


Abb. 2.2.3.3: dGEMRIC Indexe der linken Gliedmassen der jeweiligen Gruppen. Betrachtet man die linke Gliedmasse der beiden Behandlungsgruppen (NaCl oder Synolis), zeigt sich, dass sowohl Overall, als auch in den einzelnen Regionen, die dGEMRIC Indexe für die NaCl-Gruppe immer signifikant höher sind ($p < 0.001$), als die der Synolis-Gruppe. Das heisst, dass der Knorpel der Synolis-Gruppe immer mehr geschädigt war und weniger Glykosaminoglykane enthielt.

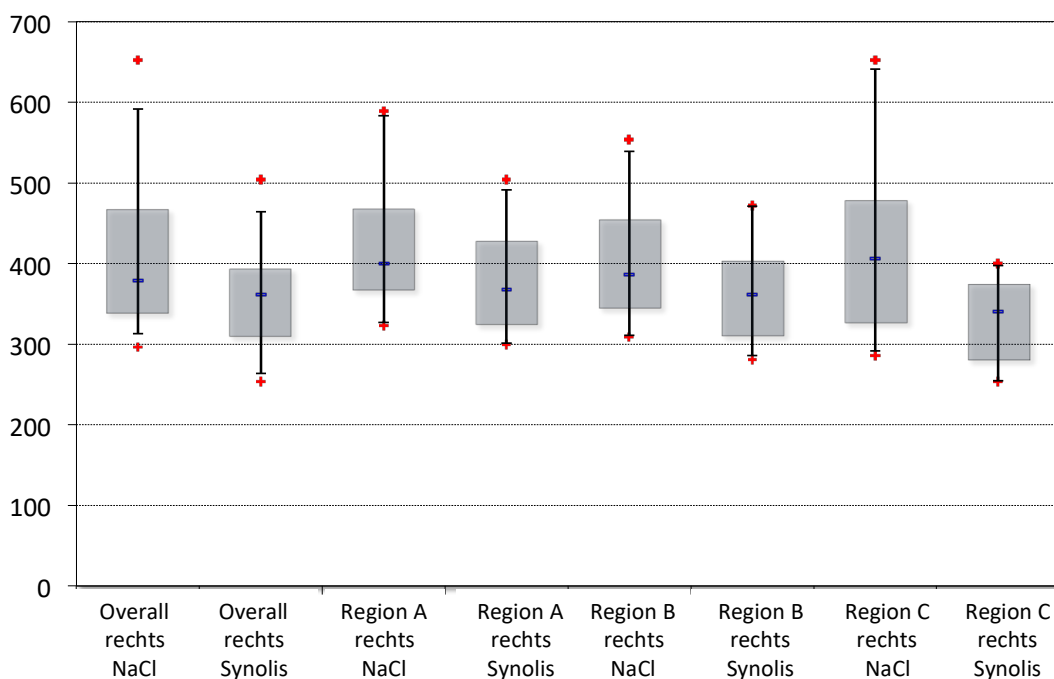


Abb. 2.2.3.4: dGEMRIC Indexe der rechten Gliedmassen der jeweiligen Gruppen. Die dGEMRIC-Indexe der rechten, nicht operierten Gliedmasse sind in der NaCl-Gruppe sowohl Overall, als auch in jeder der 3 Regionen höher, als die der Synolis-Gruppe. Ausser in Region A ($p = 0.068$) sind die Unterschiede immer signifikant (Overall und Region C $p < 0.001$, Region B $p = 0.015$).

Danksagung

Mein aufrechter und herzlichster Dank geht an Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg. Sie bewies mir mehr als einmal, dass man als Frau schaffen kann, was man will, wenn man es nur richtig anpackt und daran glaubt. Ich bin sehr dankbar für all ihre Unterstützung während meines Projektes und der Dissertation. Ich werde sicherlich noch oft an dich denken, liebe Brigitte!

Genauso herzlich möchte ich Prof. Dr. med. Moritz Tannast für seine Unterstützung während des Projektes und der Dissertation danken. Er war mir nicht nur Referent, „Sponsor personnel“ und der Chirurg meiner Schafe, sondern auch der Arzt meines Vertrauens und sehr oft der Grund herzlichen Lachens und guter Laune während der letzten beiden Jahre – Vielen Dank, Moritz!

Ein weiterer besonderer und grosser Dank geht an Dr. med. vet. Katja Nuss, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und sich zu jeder Zeit meinen Dissertationsergüssen widmete. Vielen Dank, liebe Katja, ich schätze deine Art und Weise mit Problemen und Herausforderungen umzugehen sehr und konnte viel von dir lernen.

Dr. Florian Schmaranzer möchte ich ebenfalls für seine grossartige Hilfe und tatkräftige Unterstützung danken: Flo, ohne dich wäre ich vorzeitig durchgedreht. Danke für alles, du Schwammerl!

Dem restlichen Team der MSRU kommt ein weiteres riesiges Dankeschön zu : Danke Salim für deine Unterstützung, deine Gedanken und Ideen vor allem in den letzten Zügen meiner Dissertation aber auch für seelische Unterstützung, u.a. durch gebackene Leckereien. Danke Sabine und Flurina – ohne euch wäre ich wohl an dem Datenwust verzweifelt! Danke Karina für deine tatkräftige Unterstützung und Hilfe in PC-Fragen, am OP-Tisch und im Stall mit den Schäfchen. Käthi, dir möchte ich sehr herzlich danken, für die Hilfe in der Histologie, für die liebevolle Betreuung und sehr gute Beobachtung meiner Schafe und natürlich für die herzliche Versorgung von Askia mit Leckereien und Streicheleinheiten. Genauso ein herzliches Dankeschön an Silvana, bei der ich meine Schafe jederzeit in den besten Händen wusste. Danke an Aymone und Aga für eure Unterstützung und die schönen, guten Gespräche. Tausend Dank an Dagmar für die vielen schönen und lustigen Abende, für deinen tatkräftigen und unermüdlichen (dank veeel Kaffee) Einsatz an meinen OP-Tagen und vor allem dein Lachen! Ich habe die Zeit mit dir sehr genossen! Vielen Dank auch an Peter für die

super Anästhesie meiner Schafe und ebenfalls deine gute Laune! Vielen Dank Rosi für deine Hilfe, Zuverlässigkeit und wunderbaren Humor! Vielen Dank Lubi – für deine Hilfe und Unterstützung in sämtlichen Bürofragen!

Besonders danken möchte ich hier aber meinen Doktorandenkollegen! Ihr habt mir immer den Rücken freigehalten! Egal, ob ich nicht zum Vetcheck mitkonnte, weil ich nahe an der Verzweiflung war oder selbst operiert wurde. Ihr habt mich an langen und schwierigen OP-Tagen, in den darauffolgenden Nächten und in aller Herrgottsfrühe unterstützt, mitgefiebert und entlastet! Ohne euch wäre das alles weder möglich, noch erträglich gewesen! Ihr wart die besten Kollegen! Vielen Dank an Serah, Larissa, Marie, Vanessa und Boaz für die gemeinsamen Abende und die Einführung in Schafdienste, OP-Tage sowie alles, was man bei der MSRU wissen muss. Mein Dank geht natürlich auch an Ania, Katharina, Claudia und Christina, die mich ebenfalls vor allem gegen Ende meiner Zeit bei der MSRU noch unterstützt haben. Danke an Tina für die vielen schönen Spaziergänge, deine tatkräftige und supergut organisierte Hilfe zu jeder Tages- und Nachtzeit – wenn man man mit Profis arbeitet! Kathrin – dir auch ein herzliches Dankeschön für deine tägliche und nächtliche Unterstützung, deine ruhige und zuverlässige, aber gleichzeitig lustige und liebevolle Art. Konrad, du hast mich so oft zum Lachen gebracht, mich an Op-Tagen und Sacrifices tatkräftig unterstützt und mir oft genug gezeigt, wie viel leichter alles ist, wenn man es mit einer Briese kindlichem Humor und Quatsch im Kopf nimmt – Danke! Raphi, du warst immer zur Stelle, ob am OP-Tisch, im Stall, am Grill oder Letten – vielen Dank für deine Freundschaft, deine Unterstützung und deinen besonderen Blickwinkel auf die Dinge! Danke David, für deinen unermüdlichen Teamgeist, die gemeinsamen Kaffee- und Frühstückspausen, deine Hilfsbereitschaft und deine beruhigende Art. Isa, du Sonnenschein und Rekordhalterin im Frühaufstehen für Führ-Aktionen, vielen Dank für deinen rabenschwarzen Humor, deine Gesangseinlagen, Lindorkugellieferungen und deine wundervolle Freundschaft für Triple A! Vielen Dank an Patricia für die liebevolle Versorgung von Askia und all deine Unterstützung!

Mein ausserordentlicher Dank geht auch an Prof. Dr. med. vet. Max Gassmann, der an mich geglaubt hat.

Zuletzt geht natürlich noch ganz besonderer Dank an meine Eltern und meinen Bruder, die immer an mich geglaubt haben und mich in aller erdenklichen Art und Weise bedingungslos unterstützt haben!

Lebenslauf

Vorname Name	Alina Steigerwald
Geburtsdatum	14/01/1991
Geburtsort	Ebersberg
Nationalität	Deutschland

Schulausbildung

09/1997 – 09/2001	Grundschule Grafing, Grafing bei München, Deutschland
09/2001 – 06/2008	Gymnasium Grafing, Grafing bei München, Deutschland

Höchster Schulabschluss

25/06/2010	Allgemeine Hochschulreife (Abitur), Gymnasium Grafing, Grafing bei München, Deutschland
------------	--

Studium

10/2010 – 03/2016	Veterinärmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität. München, Deutschland
-------------------	---

Abschlussprüfung vet. med.

03/03/2016	Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland
------------	--

Anfertigung der Dissertation

12/2016 – 09/2018	unter der Leitung von Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Musculoskeletal Research Unit (MSRU) am Institut für Molekulare Mechanismen für Krankheiten der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, Direktor Prof. Dr. med. vet. et phil. II Michael Hottiger und unter der Leitung von Prof. Dr. med. Moritz Tannast, Inselspital, Universität Bern
-------------------	--
